C

# 世界知的所有權機閱 国 際 事 務 局

# 特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6

C07D 235/08, 235/10, 235/22, 235/24, 235/26, 235/28, 235/30, 401/06, 401/12, 405/06, 417/14, 417/10, A61K 31/415,

10.

**A1** 

(11) 国際公開番号

WO97/24334

(43) 国際公開日

1997年7月10日(10.07.97)

(21) 国際出願番号

PCT/JP96/03858

(22) 国際出願日

1996年12月27日(27.12.96)

(30) 優先権データ

特願平7/343425 特顯平8/287676

1995年12月28日(28.12.95)

1996年10月8日(08.10.96)

(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 藤沢薬品工業株式会社

(FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 Osaka, (JP)

(72) 発明者;および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ)

山崎則次(YAMASAKI, Noritsugu)[JP/JP]

〒305 茨城県つくば市千現1-14-14-102 Ibaraki, (JP)

井本陰文(IMOTO, Takafumi)[JP/JP]

〒305 茨城県つくば市千現1-14-14-204 Ibaraki, (JP)

村井良行(MURAI, Yoshiyuki)[JP/JP]

〒305 茨城県つくば市千乳1-14-14-302 Ibaraki, (JP)

平邑隆弘(HIRAMURA, Takahiro)[JP/JP]

〒305 茨城県つくば市千現1-14-14-403 Ibaraki, (JP)

奥 照夫(OKU, Teruo)[JP/JP]

〒305 茨城県つくば市緑が丘8-2 Ibaraki, (JP)

澤田弘造(SAWADA, Kouzou)[JP/JP]

〒305 茨城県つくば市吾妻!-4-3-602-301 [baraki, (JP)

(74) 代理人

弁理士 清水初志(SHIMIZU, Hatsushi)

〒300 茨城県土浦市卸町1-1-1

関鉄つくばビル6階 Ibaraki, (JP)

(81) 指定国 AU, BR, CA, CN, HU, IL, JP, KR, MX, NZ, RU, SG, TR, US, ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

添付公開書類

国際調査報告書

(54) Title: BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES

(54)発明の名称 ベンズイミダゾール誘導体

$$R_3$$
 $R_2$ 
 $R_1$ 
 $R_1$ 
 $R_2$ 
 $R_1$ 

(57) Abstract

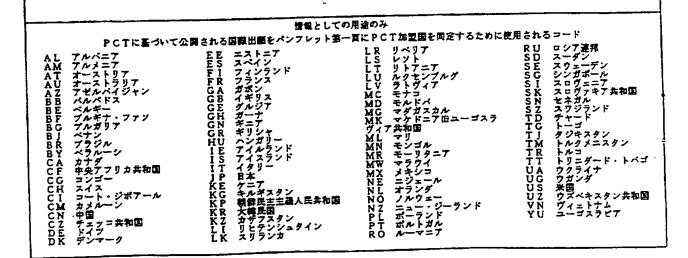
ð

Novel benzimidazole derivatives represented by general formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof wherein R<sub>3</sub> represents carboxy, esterified carboxy, carboxamide, amino, amido or sulfonyl. Because of having hypoglycemic or PDE5 inhibitory effects, these compounds or salts thereof are useful as remedies for impaired glucose tolerance, diabetes, complications of diabetes, insulin resistant syndrome, hyperlipidemia, atherosclerosis, cardiovascular diseases, hyperglycemia, hypertension, angina pectoris, pulmonary hypertension, congestive heart failure, glomerular diseases, tubular interstitial diseases, renal failure, angiostenosis, peripheral vascular diseases, apoplexy, chronic reversible obstructive diseases, allergic rhinitis, urticaria, glaucoma, diseases characterized by abnormality in intestinal motility, sexual impotence, nephritis, cancerous eachexia, or post-PCTA reconstriction.

#### (57) 要約

次式(I)

$$R_3$$
 $N$ 
 $R_2$ 
 $N$ 
 $R_1$ 
 $N$ 
 $R_1$ 



#### 明細書

## ベンズイミダゾール誘導体

# 技術分野

本発明は、新規なベンズイミダゾール誘導体に関し、さらに詳しくは血糖降下 活性又はPDE5阻害作用を有する新規なベンズイミダゾール誘導体又は医薬と して許容されるそれらの塩に関する。また本発明は上記ベンズイミダゾール誘導 体又はそれらの塩を有効成分として含有する医薬に関する。

## 発明の開示

本発明は、新規なベンズイミダゾール誘導体又はそれらの医薬として許容される塩、並びに上記ベンズイミダゾール誘導体又はそれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病(II型糖尿病)、糖尿病性合併症(糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症等)、インスリン抵抗性症候群(インスリン受容体異常症、Babson-Mendenhall症候群、レブリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lavrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症など)、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患(狭心症、心不全等)、高血糖症(例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの)、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患(例えば糖尿病性糸球体硬化症など)、尿細管間質性疾患(例えばFK506、シクロスポリンなどにより誘発された腎臓病)、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄(例えば経皮性動脈形成術後のもの)、末梢血管疾患、脳卒中、侵性可逆性閉塞性疾患(例えば気管支炎、喘息(慢性喘息、アレルギー性喘息))、アレルギー性毒炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患(例えば過敏症腸症候群)、インポテンス(例えば器質的インポテンス、精神的インポ

テンスなど)、糖尿病合併症(例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性 糸球体硬化症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病 性網膜症など)、腎炎、癌悪液質、もしくはPCTA後の再狭窄等の予防・治療 剤として用いられる医薬製剤を提供することを課題とする。

本発明者らは、次式 (I) ~ (IV) および (VIII) ~ (XIV) で表されるペンズ イミダゾール誘導体又は医薬として許容されるその塩を有効成分として含有し、 耐糖能障害、糖尿病(II型糖尿病)、糖尿病性合併症(糖尿病性腎症、糖尿病性 神経障害、糖尿病性網膜症等)、インスリン抵抗性症候群(インスリン受容体異 常症、Rabson-Mendenhall症候群、レブリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群 、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症など)、高脂質血症 、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患(狭心症、心不全等)、高血糖症(例 えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの)、もしくは高血圧症、また は狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患(例えば糖尿病性糸 球体硬化症など)、尿細管間質性疾患(例えばFK506、シクロスポリンなどにより 誘発された腎臓病)、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄(例えば経皮性 動脈形成術後のもの)、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患(例えば 気管支炎、喘息(慢性喘息、アレルギー性喘息))、アレルギー性鼻炎、じんま 疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患(例えば過敏症腸症候群)、インボ テンス(例えば器質的インポテンス、精神的インポテンスなど)、糖尿病合併症 (例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性皮膚 障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症など)、腎炎、癌悪 液質、もしくはPCTA後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤 を提供した。

式(I) 中、 $R_1$ は水素原子、アリールスルホニル基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基は、一個又は二個の、

ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニルの低級アルキル基、アリールスルホニルでミノ基、シアノアリール基及び複素環基からなる群より選ばれる基で置換されていてもよいアリール基、又は複素環基

で置換されていてもよい。

R:は水素原子、低級シクロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、カルボキシ基、アリール基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基はハロゲン原子、低級アルコキシ基、シアノ基、クロロカルボニル基、アリール基、又は複素環基で置換されていてもよい。

R<sub>3</sub>はカルボキシ基、エステル化されたカルボキシ基、アミド化されたカルボキシ基、アミノ基、アミド基、又はスルホニル基であり、該アミノ基及び該アミド基はアシル基あるいはスルホニル基で置換されていてもよく、該スルホニル基はハロゲン原子、アミノ基あるいはアシルアミノ基が結合したものである。また、R<sub>3</sub>は低級アルキレンあるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していてもよい。

4

R、は中性の置換基である。

nは0~3の整数を意味する。

式(II)中、R。は一個あるいは二個の、

ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキル基及び複素環基、

からなる群から選ばれる基で置換されていてもよいアリール低級アルキル基である。

R,は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

R<sub>\*</sub>はカルバモイル基であり、該カルバモイル基は、置換されていてもよいアリール基

あるいは置換されていてもよい複素環基で置換されていてもよい低級アルキル基 、アリール基、複素環基、及び

$$O > S \leq O$$
 (IIa)

(式(IIa)中、R₁は炭素数8までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級ア

ルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、 複素環基、又はアリール基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル 基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよ い。) で置換されていてもよく、またR。は低級アルキレン基あるいは低級アルケ ニレン基を介して母核と結合していてもよい。

R、'はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

nは0~3の整数を意味する。

$$R_{11} \xrightarrow{N} R_{7}$$

$$R_{6}$$
(111)

式(III)中、Reは一個あるいは二個の、

ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキル基及び複素環基、

からなる群から選ばれる基で置換されていてもよいアリール低級アルキル基である。

R,は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

Riiは

$$\begin{array}{c}
H \\
R_{12} \\
O \\
O
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
N \\
O \\
O
\end{array}$$
(111a)

(式 (IIIa) 中、R11は炭素数8までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、複素環基又はアリール基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよい)で表される置換基であり、R11は低級アルキレン基あるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していてもよい。

R: はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。 nは0~3の整数を意味する。

$$R_{15} \longrightarrow N R_{14}$$

$$R_{15} \longrightarrow R_{14}$$

$$R_{13}$$
(IV)

式(IV)中、Rinは一個あるいは二個のハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキル基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基又は複素環基で置換されていてもよいアリール低級アルキル基である。

R14は低級アルキル基である。

R 15は

$$\begin{array}{c|c}
H \\
R_{16} \\
O \\
O
\end{array}$$
(IVa)

(式(IVa)中R₁・は低級アルキル基又はアリール基である。)で表される置換基である。

 $R_{\bullet}$  はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。 nは0~3の整数である。

式(VIII)中、Riは水素原子、アリールスルホニル基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基は一個又は二個の、

ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、アリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ハロアリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アリールカルボニルをリール基、アリールカルボニルをリール基、シアノアリール基及び複素環基からなる群より選ばれる基で置換されていてもよいアリール基、又は複素環基

で置換されていてもよい。

Rzは水素原子、低級シクロアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、カルボキシ基、アリール基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基はハロゲン原子、低級アルコキシ基、シアノ基、ハロカルボニル基、アリール基、又は複素環基で置換されていてもよい。

R<sub>25</sub>は炭素数8までのアルキル基、低級シクロアルキル基、ハロ低級アルキル

基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、又はヒドロキシ低級アルキル基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよい。

R:は水素原子又は低級アルキル基であり、該R:な及びR:が低級アルキル基である場合、互いに結合し環を形成していてもよい。

Yはカルボニル基又は低級アルキレン基である。

Aは単結合又は低級アルキレン基もしくは低級アルケニレン基を意味する。

R. はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

nは0~3の整数を意味する。

$$R_{25} \Rightarrow N \qquad \qquad N \qquad \qquad R_{28} \qquad (1X)$$

$$R_{25} \Rightarrow N \qquad \qquad N \qquad \qquad N \qquad \qquad R_{28} \qquad \qquad (1X)$$

式(IX)中、R11は水素原子、炭素数7までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリールスルホニル基、アリール低級アルキル基、複素環低級アルキル基、ハロ複素環低級アルキル基であり、該アリール低級アルキル基の芳香環は一個あるいは二個の、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、シアノアリール基、アミノ基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、アリールスルホニルでミノ基、アリールスルホニルでミノ基、アリール低級アルキル基、アリールのスルホニルアミノ基、アリール低級アルキル基、複素環基、アリールオキシ基、アリールカルボニルアミノ基、又は一個あるいは二個のハロゲン原子で置換されたアリール低級アルキルオキシ基で置換

されていてもよい。

R:は水素原子、炭素数7までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級シクロアルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、アミノ基又はカルボキシル基である。

Rzsは炭素数8までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよい。

R<sub>2</sub>は水素原子又は低級アルキル基であり、該R<sub>2</sub>5及びR<sub>2</sub>6が低級アルキル基である場合、互いに結合し環を形成していてもよい。

Yはカルボニル基又は低級アルキレン基である。

Aは単結合又は低級アルキレン基もしくは低級アルケニレン基を意味する。

Rzaは水素原子又は低級アルキル基である。

$$R_{33}-A \xrightarrow{N} R_{32}$$

$$R_{30}$$

$$(X)$$

式(X)中、Raoは水素原子、低級アルキル基、式

(式 (Xa) 中R いは水素原子、シアノアリール基、アミノ基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキルオキシ基、アリール低級アルキル基、複素環基、又はアリールオキシ基である。)で表される置換されていてもよいアリール低級アルキル基、一個又は二個のハロゲン原子で置換されていてもよいアリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル基、複素環低級アルキル基、アリールカルボニルアミノ基、アリールカルボニル基、アリールアルケニル基、又は低級アルキレンジオキシアリール基であり、該アリール低級アルキル基のアルキル部分はさらに低級アルキルで置換されていてもよい。

Rszは水素原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級シクロアルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基又は複素環低級アルキル基である。

R 3.3 はカルポキシル基、低級アルコキシカルポニル基、 (2-シアノアリール) オキシカルポニル基、又は式

(式(Xb)中Yはカルボニル基又は低級アルキレン基であり、R34は置換されていてもよいアリール基、あるいは複素環基で置換されていてもよい低級アルキル基、アリール基、又は複素環基である。)で表される置換基である。

Aは単結合又は低級アルキレン基もしくは低級アルケニレン基を意味する。

R. はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。R. にはアルキル基、アラルキル基、アルキニル基もしくはそれらのハロゲン置換体が含まれる。

R・、は飽和もしくは不飽和のいずれでもよく、鎖状もしくは環状のいずれでもよく、場合によっては枝分かれしていてもよい。ハロゲン置換体の場合、ハロゲンの種類は問わず、またその数は任意である。nは $0\sim3$ の整数を意味する。従って、R・、が1個、2個、もしくは30のいずれで結合していてもよく、また結合していなくてもよい。また、その結合位置は、他の置換基に対してオルト位、メタ位、バラ位のいずれであってもよい。ただし、R30が水素原子の場合nは0である、すなわちR・、は結合していない。

$$R_{36}A$$
 $R_{35}$ 
 $R_{36}$ 
 $R_{37}$ 
 $R_{38}$ 
 $R_{37}$ 

式(XI)中、Rasは水素原子、アリール基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキル基又はアリール低級アルキル基である。

R<sub>3</sub>はカルポキシル基、低級アルコキシカルポニル基、複素環低級アルキルアミノ基又は複素環低級アルキルカルバモイル基である。

R37及びR36はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基又はアリール低級アルキルオキシ基である。

Aは単結合又は低級アルキレン基もしくは低級アルケニレン基を意味し、Rssが低級アルキル基であるときAは低級アルキレン基又は低級アルケニレン基を意味する。

$$R_{39} \qquad (X11)$$

$$R_{37}$$

式(XII)中、R37及びR34はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基又はアリール低級アルキルオキシ基である。

Rsは低級アルキル基である。

R40は水素原子、低級アルコキシカルポニル基、低級アルカノイル基、低級アルカンスルホニル基又はカルバモイル基である。

NC 
$$R_{38}$$
 (XIII)

式(XIII)中、R37及びR30はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基又はアリール低級アルキルオキシ基である。

Rrは低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

$$R_{41}$$
 $R_{7}$ 
 $R_{38}$ 
 $R_{37}$ 
 $R_{38}$ 

式 (XIV) 中、R<sub>31</sub>及びR<sub>31</sub>はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基又はアリール低級アルキルオキシ基である。

R7は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

R・1は2ービリジルカルバモイル基、2ーカルボキシー1ーピロリジノカルボニル基、NーメチルーNー(2ーピリジルメチル)カルバモイル基、ホモピベリジノカルボニル基、[2ー(Nーオキソ)ーピリジルメチル]カルバモイル基、4ー(ジメチルアミノ)ベンジルカルバモイル基、ピベロニルカルバモイル基、NーメチルーNー(2ーピリジル)カルバモイル基、チオモルホリノカルボニル基、ハロスルホニル基、アミノスルホニル基、アシルアミノスルホニル基、低級アルコキシカルボニル基、又はカルボキシル基である。

R23は水素原子又は低級アルキル基であり、R11が低級アルキルカルボニル基 又はカルボキシル基である場合は低級アルキル基である。

また、本発明は、上記の式 (VIII) ~ (XIV) で表される新規なペンスイミダゾール誘導体又はその塩を提供した。

本発明によって提供されるベンズイミダゾール誘導体は、以下に示す反応式(a) $\sim$  (f) に従って製造できる。

$$R_{3}e \xrightarrow{NO_{2}} R_{3}e \xrightarrow{NH_{2}} R_{3}e \xrightarrow{NH_{2}} R_{3}e \xrightarrow{N} R_{2}e \xrightarrow{NH_{2}} (19) \qquad (20)$$

$$R_{3}e \xrightarrow{N} R_{2}e \xrightarrow{N} R_{2}e \xrightarrow{N} R_{2}e$$

$$(21) R_{1}e$$

$$R_{3} = \begin{array}{c} & & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & \\ & & & \\ & &$$

反応式中R<sub>14</sub>~R<sub>17</sub>は前記のR<sub>1</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>22</sub>、R<sub>23</sub>、R<sub>23</sub>、R<sub>27</sub>、R<sub>30</sub> 又は式

(式中R<sub>37</sub>及びR<sub>38</sub>は前記と同様の意味を表す)で表される置換ペンジル基から 選ばれる。R<sub>28</sub>~R<sub>27</sub>は前記のR<sub>2</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>18</sub>、R<sub>28</sub>、R<sub>32</sub>、R<sub>35</sub>、又は R<sub>38</sub>のうちから選ばれる。置換基R<sub>38</sub>~R<sub>37</sub>は式

(式中R<sub>25</sub>、R<sub>16</sub>、Y及びAは前記と同様の意味を表す)で表される置換基、前記のR<sub>3</sub>、R<sub>1</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>26</sub>、AR<sub>33</sub>、AR<sub>36</sub>、NHR<sub>46</sub>、CN又はR<sub>46</sub>から選ばれる。また、R<sub>34</sub>~R<sub>34</sub>を規定する置換基は相互に変換可能である。例えば、反応式(g)又は(h)に示す如くエステル化合物(2 6)は酸化合物(2 7)又は酸ハライド化合物(2 8)に変換可能であり、これらにアミン類あるいはスルホンアミド類を作用させることにより、目的のベンズイミダゾールを製造することもできる。あるいは反応式(i)又は(j)又は(k)又は(l)又は(m)又は(n)に示す誘導体化も可能である。これらR<sub>34</sub>~R<sub>34</sub>の変換は反応式(a)~(f)中のいずれの行程で行ってもよく、式中R<sub>14</sub>~R<sub>14</sub>とR<sub>24</sub>~R<sub>24</sub>の安定性あるいは生成物の単離のしやすさなどによって選ばれる。

$$R_{g}O_{2}C + N R_{2a-f} + HO_{2}C + N R_{2a-f}$$

$$R_{1a-f}$$

$$R_{1a-f}$$

$$R_{1a-f}$$

$$R_{1a-f}$$

$$R_{1a-f}$$

(反応式中R。は低級アルキル基を表し、Ria~r及びRza~rは前記と同様の意味を表す)

$$HO_2C$$
 $N$ 
 $R_{2a-f}$ 
 $R_{1a-f}$ 
 $R_{1a-f}$ 
 $R_{1a-f}$ 
 $R_{1a-f}$ 
 $R_{1a-f}$ 
 $R_{1a-f}$ 
 $R_{1a-f}$ 

(反応式中Z'は塩素原子あるいは臭素原子を表し、R<sub>1</sub>。~<sub>r</sub>及びR<sub>2</sub>。~<sub>r</sub>は前記と同様の意味を表す)

17

$$R_{1a-f}$$
 $R_{1a-f}$ 
 $R_{1a-f}$ 
 $R_{1a-f}$ 
 $R_{1a-f}$ 
 $R_{1a-f}$ 
 $R_{1a-f}$ 
 $R_{1a-f}$ 

(反応式中R14~r及びR24~rは前記と同様の意味を表す)

HO<sub>2</sub>C 
$$\xrightarrow{N}$$
  $\xrightarrow{R_{2a-f}}$   $\xrightarrow{R_{1a-f}}$   $\xrightarrow{R_{1a-f}}$ 

(反応式中R: ~,及びR: ~,は前記と同様の意味を表す)

反応式(a)において、式(1)の化合物に水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド、炭酸水素リチウム、炭酸リチウム、水酸化リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウムなどの塩基を作用させ、R<sub>14</sub>Z(Zは塩素原子、臭素原子、トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基を表す)で表される化合物を作用することにより、式(2)の化合物が製造できる。式(2)の化合物は、1)酸性条件下で還元鉄又は亜鉛で還元するかあるいは2)水素雰囲気下でパラジウム、白金、ルテニウム、ニッケルで代表される遷移金属触媒で還元するかあるいは3)蟻酸の存在下でパラジウム、白金、ルテニウム、ニッケルで代表される遷移金属触媒で還元するかあるいは4)ソジウムハイドロスルファイトで還元するなどの方法により、式(3)の化合物に変換できる。1)の方法で

は式(3)の化合物が反応系中で環化して、式(4)の化合物が直接得られることが多く、また化合物によっては1)から4)のいずれの条件でも一部式(4)の化合物が生成する。式(3)の化合物は酢酸、pートルエンスルホン酸、塩酸、硫酸、リン酸などのカルボン酸、スルホン酸あるいは無機酸により式(4)の化合物が製造できる。

反応式(b)において、式(5)の化合物は炭酸水素リチウム、炭酸リチウム 、水酸化リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、 炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウムなどの塩基、あるいは酢酸、 p-トルエンスルホン酸、塩酸、硫酸、リン酸などのカルボン酸、スルホン酸あ るいは無機酸による加水分解あるいは加溶媒分解によって式(6)で表される化 合物が製造できる。式(6)の化合物に水素化ナトリウム、リチウムジイソプロ ヒルアミド、炭酸水素リチウム、炭酸リチウム、水酸化リチウム、炭酸水素ナト リウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム 、水酸化カリウムなどの塩基を作用させ、Ri2(乙は塩素原子、臭素原子、ト ルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基を表す)で表される化合 物を作用させることにより、式(7)の化合物が製造できる。式(7)の化合物 は1)酸性条件下で還元鉄又は亜鉛で還元するかあるいは2)水素雰囲気下でバ ラジウム、白金、ルテニウム、ニッケルで代表される遷移金属触媒で還元するか あるいは3) 蟻酸の存在下でパラジウム、白金、ルテニウム、ニッケルで代表さ れる遷移金属触媒で還元するかあるいは4) ソジウムハイドロスルファイトで還 元するなどの方法により、式(8)の化合物に変換できる。式(8)の化合物と 対応するカルボン酸あるいは酸クロリドあるいは酸ブロミドあるいは酸無水物か ら式(9)の化合物が製造できる。

反応式(c)において、式(10)の化合物と $R_1$ 。 $NH_2$ で表される化合物から式(11)の化合物が製造できる。式(11)の化合物から式(13)の化合物への変換は反応式(13)の化合物への変

換と同様である。

反応式(d)において、式(14)の化合物は、1)水素雰囲気下でバラジウム、白金、ルテニウム、ニッケルで代表される選移金属触媒で還元するかあるいは2)ソジウムハイドロスルファイトで還元するなどの方法により、式(15)の化合物が製造できる。式(15)の化合物に炭酸水素リチウム、炭酸リチウム、水酸化リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウムなどの塩基及びRiaZ(Zは塩素原子、臭素原子、トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基を表す)で表される化合物を作用させることにより、式(16)の化合物が製造できる。式(16)の化合物から酢酸、pートルエンスルホン酸、塩酸、硫酸、リン酸などのカルボン酸、スルホン酸あるいは無機酸により式(17)の化合物が製造できる。

反応式(e)において、式(18)の化合物は1)酸性条件下で還元鉄又は亜鉛で還元するかあるいは2)水素雰囲気下でバラジウム、白金、ルテニウム、ニッケルで代表される遷移金属触媒で還元するかあるいは3) 蟻酸の存在下でバラジウム、白金、ルテニウム、ニッケルで代表される遷移金属触媒で還元するかあるいは4)ソジウムハイドロスルファイトで還元するなどの方法により、式(19)の化合物に変換できる。式(19)の化合物と対応するカルボン酸あるいは酸無水物あるいは酸クロリドあるいは酸プロミドから式(20)の化合物が製造できる。式(20)の化合物に水素化ナトリウム、リチウムジイソプロビルアミド、炭酸水素リチウム、炭酸リチウム、水酸化リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウムなどの塩基を作用させ、R・2(2は塩素原子、臭素原子、トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基を表す)で表される化合物を作用させることにより、式(21)の化合物が製造できる。

これらの方法では通常、式(21)の化合物はR1.の置換位置が5位と6位の

混合物、あるいは4位と7位の混合物として得られ、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の手段により精製することが可能である。

反応式(f)において、式(22)の化合物は1)酸性条件下で還元鉄又は亜 鉛で遺元するか、あるいは2)水素雰囲気下でパラジウム、白金、ルテニウム、 ニッケルで代表される遷移金属触媒で退元するかあるいは3)蟻酸の存在下でバ ラジウム、白金、ルテニウム、ニッケルで代表される遷移金属触媒で還元するか あるいは4)ソジウムハイドロスルファイトで還元するなどの方法により、式( 23) の化合物に変換できる。1) の方法では式(23) の化合物が反応系中で 環化して、式(24)の化合物が直接得られることが多く、また化合物によって は1)から4)のいずれの条件でも一部式(24)の化合物が生成する。式(2 3) の化合物は酢酸、pートルエンスルホン酸、塩酸、硫酸、リン酸などのカル ボン酸、スルホン酸あるいは無機酸により式(24)の化合物が製造できる。式 (24) の化合物は、反応式 (e) における式 (20) から式 (21) の方法に より式(25)のベンズイミダゾール化合物に変換することができる。この方法 では通常、式(25)の化合物はRarの置換位置が5位と6位の混合物、あるい は4位と7位の混合物として得られる。再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄 層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の手段により精製するこ とが可能である。

反応式(g)において、式(26)の化合物は水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基により加水分解して式(27)の化合物が製造できる。式(27)の化合物はカルボニルジイミダゾールを作用させたのち、塩基の存在下でアミン類あるいはスルホンアミド類を作用させることにより、更なるベンズイミダゾール誘導体が製造できる。

反応式(h)において、式(27)の化合物は塩化チオニルあるいは臭化チオニルあるいは三塩化リンあるいは五塩化リンあるいはオキシ塩化リンなどにより

式 (28) で表される酸ハライドに変換できる。式 (28) の化合物にアミン類 あるいはスルホンアミド類を反応させることにより更なるベンズイミダゾール誘導体が製造できる。

反応式(i)において、式(29)の化合物に四塩化チタンを作用させることにより式(30)で表される化合物が製造できる。

反応式 (j) において、 $t-プタノールに代表されるアルコール類の存在下、式 (27) の化合物とジフェニルフォスホリルアジドに代表されるアジド類を作用させることにより式 (31) の化合物が製造できる。式 (31) の化合物は酸で分解して式 (32) の化合物が得られる。式 (32) の化合物と<math>R_{40}Z$  (Zは塩素原子あるいは臭素原子を表す)で表される化合物から式 (33) の化合物が製造できる。

$$RgO_{2}C \xrightarrow{N} R_{2a-f} \longrightarrow HOH_{2}C \xrightarrow{N} R_{2a-f}$$

$$(26) \qquad (34)$$

$$ZH_{2}C \xrightarrow{N} R_{2a-f}$$

$$R_{1a-f}$$

$$(35)$$

(反応式中R<sub>s</sub>、R<sub>1</sub><sub>s</sub>~r及びR<sub>2</sub><sub>s</sub>~rは前記と同様の意味を表し、乙は塩素原子、 臭素原子、トルエンスルホニルオギシ基又はメタンスルホニルオキシ基を表す)

(反応式中R:。~r、R:。~r、Zは前記と同様の意味を表す)

HOH<sub>2</sub>C 
$$\xrightarrow{N}$$
  $\xrightarrow{R_{2a-f}}$  OHC  $\xrightarrow{N}$   $\xrightarrow{R_{2a-f}}$   $\xrightarrow{R_{1a-f}}$   $\xrightarrow{R_{1a-f}}$   $\xrightarrow{R_{1a-f}}$   $\xrightarrow{R_{1a-f}}$   $\xrightarrow{R_{1a-f}}$   $\xrightarrow{R_{1a-f}}$   $\xrightarrow{R_{1a-f}}$   $\xrightarrow{R_{1a-f}}$ 

(反応式中Ria~r、Ria~r、Riは前記と同様の意味を表す)

(反応式中Ria~r、Rza~r、Raは前記と同様の意味を表す)

反応式(k)において、式(26)の化合物は還元して式(34)の化合物に変換できる。さらに、塩化チオニル、臭化チオニル、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、三塩化リン、五塩化リン、塩化メタンスルホニル、塩化トルエンスルホニルなどにより式(35)で表される化合物に変換できる。

反応式(1)において、式(35)の化合物にシアン化ナトリウムあるいはシアン化カリウムを作用させると式(36)の化合物が製造できる。これを水酸化リチウムあるいは水酸化ナトリウムあるいは水酸化カリウムで加水分解することにより式(37)のカルボン酸が製造できる。

反応式(m)において、式(34)の化合物を酸化して得られる式(38)の 化合物にアルキル(トリフェニルフォスフォラニリテン)アセテートを作用させ て式(39)の化合物が得られる。これに水酸化リチウムあるいは水酸化ナトリ ウムあるいは水酸化カリウムで加水分解することにより式 (40)のカルボン酸が製造できる。式 (35)、 (37)又は (40)の化合物をアミン類又はスルホニルアミド類と反応させることにより、更なるベンズイミダゾール化合物を製造することができる。

反応式(n)において式(39)の化合物を水素雰囲気下あるいは蟻酸存在下でパラジウム、白金、ルテニウム遷移金属触媒で還元することにより式(41)の化合物が製造できる。

なお、

$$R_{4a} \sim f$$

$$R_{3a} \sim f$$

$$N$$

$$R_{2a} \sim f$$

$$R_{1a-f}$$

$$(1')$$

(式中 $R_{1*}$ ~r、 $R_{2*}$ ~r、 $R_{2*}$ ~rは前記と同様の意味を表し、 $R_{4*}$ ~rは前記の $R_{4}$ 、 $R_{4}$  、 $R_{2*}$ のうちから選ばれる)

で表される化合物は、反応式 (a) ~ (f) においてそれぞれ出発原料として

(式中 $R_{1a}$ 、 $R_{2a}$ 、 $R_{3a}$ は前記と同様の意味を表し、 $R_{4a}$ は前記の $R_{4}$ 、 $R_{4}$  、  $R_{2a}$ のうちから選ばれる)

$$R_{3b}$$
 $NO_2$ 
 $NHCOR_{2b}$ 
(3')

(式中 $R_{16}$ 、 $R_{26}$ 、 $R_{36}$ は前記と同様の意味を表し、 $R_{46}$ は前記の $R_{4}$ 、 $R_{24}$ のうちから選ばれる)

$$R_{3c}$$

$$R_{3c}$$

$$R_{3c}$$

$$(4')$$

(式中 $R_{1e}$ 、 $R_{2e}$ 、 $R_{3e}$ は前記と同様の意味を表し、 $R_{4e}$ は前記の $R_{4}$ 、 $R_{2}$  のうちから選ばれる)

$$R_{4d}$$
 $NO_2$ 
 $R_{3d}$ 
 $NHCOR_{2d}$ 
 $(5')$ 

(式中Ria、Ria、Riaは前記と同様の意味を表し、Riaは前記のRi、Ri'、Riaのうちから選ばれる)

$$R_{3e} \longrightarrow NO_{2}$$

$$NH_{2}$$

$$(6')$$

(式中R<sub>1</sub>。、R<sub>2</sub>。、R<sub>3</sub>。は前記と同様の意味を表し、R<sub>4</sub>。は前記のR<sub>4</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>2</sub>。のうちから選ばれる)

$$R_{41}$$

$$R_{31}$$

$$NHCOR_{31}$$

$$(7')$$

(式中Rir、Rir、Rirは前記と同様の意味を表し、Rirは前記のRi、Ri'、Rinのうちから選ばれる)

で表される化合物を用いることにより製造できる。

上記各反応の中間体はいずれも、必要に応じて通常の合成時に用いられる精製法、即ち再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の手段により精製して用いることも可能である。反応の最終生成物である本発明の化合物は、必要に応じて通常の有機化合物精製法、即ち再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の手段により精製できる。また化合物の同定は、NMRスペクトル分析、マススペクトル分析、IRスペクトル分析、元素分析、融点測定等により行われる。

本明細書の上記及び以下の記載において、本発明がその範囲内に包含する種々の定義の好ましい例および詳細を以下に説明する。

低級なる語は特に断りのない限り、炭素原子数1~6を意味し、低級アルキル基の好適なものとしてはメチル基、エチル基、ロープロビル基、iープロビル基、ローベンチル基、iープチル基、secープチル基、tープチル基、ローベンチル基、iーペンチル基、secーペンチル基、tーペンチル基、2ーメチルプチル基、nーヘキシル基、1ーメチルペンチル基、2ーメチルペンチル基、3ーメチルペンチル基、4ーメチルペンチル基、1ーエチルプチル基、2ーエチルブチル基、1,1ージメチルプチル基、2,2ージメチルプチル基、3,3ージメチルプチル基、および1ーエチルー1ーメチルプロビル基などの直鎖状または分岐状のアルキル基を挙げることができ、好適には炭素数1~3のものが挙げられる

炭素数7までのアルキル基とはメチル基、エチル基、nープロピル基、iープロピル基、nープチル基、iープチル基、secープチル基、tープチル基、nーペンチル基、iーペンチル基、secーペンチル基、tーペンチル基、2ーメチルプチル基、nーヘキシル基、1ーメチルペンチル基、2ーメチルペンチル基、3ーメチルペンチル基、1ーエチルプチル基、2ーエ

チルブチル基、3-xチルブチル基、1, 1-yメチルブチル基、2、2-yメチルブチル基、3、3-yメチルブチル基、1-xチルー1-xチルプロビル基、 $n-\alpha$ ブチル基、1-xチルへキシル基、2-xチルへキシル基、3-xチルへキシル基、1-xチルへキシル基、1-xチルペンチル基、2-xチルペンチル基、3-xチルペンチル基、4-xチルペンチル基、1, 1-yメチルペンチル基、2, 2-yメチルペンチル基、3, 3-yメチルペンチル基、1, 1-yメチルペンチル基、1, 1-y メチルペンチル基、1, 1-y メチルペンチル基、1, 1-y メチルペンチル基、1, 1-y メチルペンチル基、1, 1-y ステルペンチル基、1, 1-y ステルペンチル基、1-y ステルペンチル基、1-y ステルペンチル基、1-y ステルペンチル基、1-y ステルペンチル基、1-y ステルペンチル基などの直鎖状または分岐状のアルキル基である。

炭素数8までのアルキル基とはメチル基、エチル基、n-プロビル基、i-ブ ロビル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n ーペンチル基、i-ペンチル基、sec-ペンチル基、t-ペンチル基、2-メ チルプチル基、n-ヘキシル基、1-メチルペンテル基、2-メチルペンチル基 、3-メチルベンチル基、4-メチルベンチル基、1-エチルブチル基、2-ェ チルプチル基、3-エチルプチル基、1,1-ジメチルプチル基、2,2-ジメ テルブチル基、3,3ージメチルブチル基、1-エチル-1-メチルプロヒル基 、n-ヘプチル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルヘキシル基、3-メチル ヘキシル基、4-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、1-エチルベンチ ル基、2-エチルベンチル基、3-エチルベンチル基、4-エチルベンチル基、 1,1-ジメチルベンチル基、2,2-ジメチルベンチル基、3,3-ジメチル ペンチル基、4,4ージメチルペンチル基、1-プロピルプチル基、n-オクチ ル基、1-メチルヘプチル基、2-メチルヘプチル基、3-メチルヘプチル基、 4-メチルヘプチル基、5-メチルヘプチル基、6-メチルヘプチル基、1-エ チルヘキシル基、2-エチルヘキシル基、3-エチルヘキシル基、4-エチルヘ キシル基、5-エチルヘキシル基、1,1-ジメチルヘキシル基、2,2-ジメ チルヘキシル基、3、3ージメチルヘキシル基、4、4ージメチルヘキシル基、 5、5ージメチルヘキシル基、1ープロピルベンチル基、および2ープロピルベ

ンチル基などの直鎖状または分岐状のアルキル基であり、好適には炭素数3~6 のものである。

低級アルキレンとはメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ベンチレン、およびヘキシレンなどの炭素数 6 以下のアルキレンであり、好適には炭素数 1 ~3 のものであり、低級アルケニレンとはエテニレン、1-プロベニレン、2-プロベニレン、1-ブテニレン、3-ブテニレン、3-ブテニレン、1-ベンテニレン、2-ベンテニレン、3-ベンテニレン、4-ベンテニレン、1-ヘキセニレン、2-ヘキセニレン、3-ヘキセニレン、4-ヘキセニレン、および5-ヘキセニレンなどの炭素数 6 以下のアルケニレンであり、好適には炭素数 2~3 のものである。

ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子であり 、好適なものとしてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。

、3ートリフルオロブロビル基、2、2、3、3、3ーベンタフルオロブロビル基、2ーフルオロブチル基、2ークロロブチル基、2ープロモブチル基、4ーフルオロブチル基、4ークロロブチル基、4ーブロモブチル基、4、4、4ートリフルオロブチル基、2、2、3、3、4、4、4ーヘブタフルオロブチル基、バーフルオロブチル基、2ーフルオロベンチル基、2ークロロベンチル基、2ーブロモベンチル基、5ーフロモベンチル基、5ープロモベンチル基、5ーフロロベンチル基、5ープロモベンチル基、バーフルオロベンチル基、2ーフルオロヘキシル基、6ークロロヘキシル基、6ープロモヘキシル基、6ープロモヘキシル基、7ーフルオロヘアチル基、7ーフルオロヘブチル基、7ーフロロヘブチル基、7ープロモヘブチル基、オよびバーフルオロヘブチル基などが挙げられる。

低級アルコキシ基とは炭素数 6までの直鎖状および分岐状アルキルオキシ基である。例えばメトキシ基、エトキシ基、ロープロピルオキシ基、iープロピルオキシ基、
キシ基、ロープチルオキシ基、iープチルオキシ基、secープチルオキシ基、
カープチルオキシ基、ローベンチルオキシ基、iーベンチルオキシ基、secーベンチルオキシ基、tーベンチルオキシ基、2ーメチルプトキシ基、nーヘキシルオキシ基、iーヘキシルオキシ基、secーヘキシルオキシ基、2ーメチルベンチルオキシ基、1ーエチルブチルオキシ基、2ーメチルベンチルオキシ基、1・1ージメチルブチルオキシ基、カーブチルオキシ基、3・3・ジメチルブテルオキシ基、および1ーエチルー1ーメチルプロピルオキシ基などが挙げられる。さらに好適にはメトキシ基、エトキシ基、ロープロピルオキシ基、iープロピルオキシ基、カープロピルオキシ基、ボトキシ基、カープロピルオキシ基、secーブチルオキシ基、およびtーブチルオキシ基などが挙げられる。

低級シクロアルキル基とは炭素数3~7のシクロアルキル基であり、好適には

シクロプロビル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、およびシクロヘブチル基などが挙げられ、より好適には炭素数1~4のもの、シクロプロビル基、シクロブチル基が挙げられる。

低級アルコキシ低級アルキル基とは、炭素数8までの直鎖状および分岐状アル キルオキシ基が、炭素数8までの直鎖状および分岐状アルキル基に置換したもの である。例えば、メトキシメチル基、メトキシエチル基、メトキシプロビル基、 メトキシブチル基、メトキシベンチル基、メトキシヘキシル基、メトキシヘプチ ル基、メトキシオクチル基、エトキシメチル基、エトキシエチル基、エトキシブ チル基、エトキシペンチル基、エトキシヘキシル基、エトキシヘブチル基、エト キシオクチル基、プロビルオキシメチル基、プロビルオキシエチル基、プロビル オキシプロビル基、プロビルオキシブチル基、プロビルオキシベンチル基、i-プロピルオキシメチル基、i-プロピルオキシエチル基、i-プロピルオキシア ロビル基、i-プロビルオキシブチル基、i-プロビルオキシベンチル、ブチル オキシメチル基、ブチルオキシエチル基、ブチルオキシプロビル基、ブチルオキ シブチル基、iープチルオキシメチル基、iープチルオキシエチル基、iーブチ ルオキシプロピル基、iープチルオキシブチル基、secープチルオキシメチル 基、Sec-ブチルオキシエチル基、Sec-ブチルオキシブロヒル基、Sec ープチルオキシプチル基、t-ブチルオキシメチル基、t-ブチルオキシエチル 基、t-プチルオキシプロピル基、t-プチルオキシブチル基、ベンチルオキシ メチル基、ペンチルオキシエチル基、ペンチルオキシプロビル基、ペンチルオキ シブチル基、ヘキシルオキシメチル基、ヘキシルオキシエチル基、およびヘキシ ルオキシプロビル基などが挙げられ、好適には炭素数1~2のアルキルオキシ基 が炭素数1~2のアルキル基に結合したものが挙げられる。

トリ低級アルキルシリル低級アルキル基とは、トリメチルシリル基、トリェチルシリル基、およびトリプロピルシリル基などが前記の低級アルキル基に結合したものである。

低級アルキルアミノ基とは炭素数6までの直鎖状および分岐状アルキルアミノ基である。例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、ローブロピルアミノ基、iープロピルアミノ基、ローブチルアミノ基、iープチルアミノ基、secーブチルアミノ基、tープチルアミノ基、iーペンチルアミノ基、iーペンチルアミノ基、iーペンチルアミノ基、シーメチルプチルアミノ基、secーベンチルアミノ基、セーベンチルアミノ基、2ーメチルペンチルアミノ基、ハーヘキシルアミノ基、1ーメチルペンチルアミノ基、2ーメチルペンチルアミノ基、1ーエチルプチルアミノ基、3ーエチルブチルアミノ基、1、1ージメチルブチルアミノ基、2、2ージメチルブチルアミノ基、3、3ージメチルブチルアミノ基、および1ーエチルー1ーメチルプロピルアミノ基が挙げられる。さらに好適には、炭素数1~4のもの、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、ローブロピルアミノ基、エチルアミノ基、ローブテルアミノ基、コーブチルアミノ基、コーブチルアミノ基、コーブチルアミノ基、コーブチルアミノ基、ゴーブチルアミノ基、コーブチルアミノ基、ゴーブチルアミノ基、カよびナーブチルアミノ基が挙げられる。

低級アルキルチオ基とは炭素数6までの直鎖状および分岐状アルキルチオ基である。例えばメチルチオ基、エチルチオ基、ロープロビルチオ基、iープロビルチオ基、tープチルチオ基、iープチルチオ基、secープチルチオ基、tープチルチオ基、nーペンチルチオ基、iーペンチルチオ基、secーペンチルチオ基、iーペンチルチオ基、2ーメチルプチルチオ基、nーペキシルチオ基、iーペキシルチオ基、2ーメチルペンチルチオ基、2ーメチルペンチルチオ基、3ーメチルペンチルチオ基、1ーエチルプチルチオ基、2ーエチルプチルチオ基、1・1・ジメチルプチルチオ基、2・2・ジメチルプチルチオ基、3・3・ジメチルプチルチオ基、および1ーエチルー1・メチルプロビルチオ基などが挙げられる。さらに好適にはメチルチオ基、エチルチオ基、nープロビルチオ基、iープロビルチオ基、iープロビルチオ基、iープロビルチオ基、iープロビルチオ基、カよびtープチルチオ基など、炭素数1~4のものが挙げら

れる。

低級アルキルチオ低級アルキル基とは、先に規定した炭素数6までの直鎖状および分岐状アルキルチオ基が、先に規定した炭素数6までの直鎖状および分岐状アルキル基に置換したものである。

低級アルコキシカルボニル基とはアルキル部分の炭素数が6までの直鎖状およ アトイト岐状アルキルオキシカルボニル基である。例えばメトキシカルボニル基、エ トキシカルポニル基、nープロビルオキシカルポニル基、iープロビルオキシカ ルボニル基、n-ブチルオキシカルポニル基、i-ブチルオキシカルポニル基、 sec-ブチルオキシカルポニル基、t-ブチルオキシカルポニル基、n-ベン チルオキシカルボニル基、i-ペンチルオキシカルボニル基、sec-ペンチル オキシカルポニル基、tーベンチルオキシカルボニル基、2-メチルブチルオキ シカルポニル基、n-ヘキシルオキシカルボニル基、i-ヘキシルオキシカルボ ニル基、t-ヘキシルオキシカルボニル基、sec-ヘキシルオキシカルボニル 基、2-メチルペンチルオキシカルポニル基、3-メチルペンチルオキシカルポ ニル基、1-エチルブチルオキシカルボニル基、2-エチルブチルオキシカルボ ニル基、1、1-ジメチルブチルオキシカルボニル基、2、2-ジメチルブチル オキシカルポニル基、3、3-ジメチルブチルオキシカルポニル基、1-エチル - 1 - メチルプロビルオキシカルボニル基などを挙げられる。さらに好適にはメ トキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロビルオキシカルボニル基 、i-プロピルオキシカルボニル基、n-プチルオキシカルボニル基、i-プチ ルオキシカルボニル基、sec-プチルオキシカルボニル基、およびt-ブチル オキシカルポニル基など、炭素数1~4のアルコキシ基が結合したカルボニル基 が挙げられる。

低級アルカノイル基とはアルキル部分の炭素数が6までの直鎖状および分岐状 アルキルカルボニル基である。例えばメチルカルボニル基、エチルカルボニル基 、n-プロビルカルボニル基、i-プロビルカルボニル基、n-プチルカルボニ ル基、iーブチルカルボニル基、secーブチルカルボニル基、tーブチルカルボニル基、nーペンチルカルボニル基、iーペンチルカルボニル基、secーペンチルカルボニル基、tーペンチルカルボニル基、2ーメチルブチルカルボニル基、nーヘキシルカルボニル基、iーヘキシルカルボニル基、tーヘキシルカルボニル基、secーヘキシルカルボニル基、2ーメチルペンチルカルボニル基、3ーメチルペンチルカルボニル基、1ーエチルブチルカルボニル基、2ーエチルブチルカルボニル基、2ーエチルブチルカルボニル基、1,1ージメチルブチルカルボニル基、2,2ージメチルブチルカルボニル基、3,3ージメチルブチルカルボニル基、および1ーエチルブチルカルボニル基、3,3ージメチルブチルカルボニル基、および1ーエチルー1ーメチルブロビルカルボニル基などが挙げられる。さらに好適にはメチルカルボニル基、エチルカルボニル基、nープロビルカルボニル基、iープロビルカルボニル基、secーブチルカルボニル基、nーブチルカルボニル基、secーブチルカルボニル基、およびtーブチルカルボニル基など、炭素数1~4のアルキル基が結合したカルボニル基が挙げられる。

低級アルカンスルホニル基とはアルキル部分の炭素数が6までの直鎖状および分岐状アルカンスルホニル基である。例えばメタンスルホニル基、エタンスルホニル基、1ープロパンスルホニル基、2ープロパンスルホニル基、1ープタンスルホニル基、1ープタンスルホニル基、1ージメチルエタンスルホニル基、1ー(2ーメチルプロパン)スルホニル基、1ーベンタンスルホニル基、2ーベンタンスルホニル基、3ーベンタンスルホニル基、1ー(3ーメチルプタン)スルホニル基、1,1ージメチルプロパンスルホニル基、1ーへキサンスルホニル基、2ーヘキサンスルホニル基、3ーヘキサンスルホニル基、1ー(2ーメチルベンタン)スルホニル基、3ーヘキサンスルホニル基、1ー(4ーメチルベンタン)スルホニル基、2ーエチルブタンスルホニル基、3ーエチルプタンスルホニル基、1,1ージメチルブタンスルホニル基、2,2ージメチルブタンスルホニル基、1,1ージメチルブタンスルホニル基、1ーエチルー1ーメチルプロパンスルホニル基などを挙げることができる。好適には、炭素数1~

4のアルキルスルホニル基が挙げられる。

アリール基とは、本明細審全体において炭素数6~10のもの、例えばフェニル基、ナフチル基等を含み、単にナフチル基といった場合は1ーナフチル基、2-ナフチル基を含む。また、そのベンゼン環上およびナフタレン環上に前記のハロゲン原子、低級アルキル基、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基などの置換基を有していてもよい。

アリールスルホニル基とは、ベンゼンスルホニル基、トルエンスルホニル基、ナフタレンスルホニル基など、スルホニル基に前記のアリール基が結合したものを含む。

アリール低級アルキル基はベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、フェニルプロビル基、フェニルプチル基、フェニルペンチル基、フェニルヘキシル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基、ナフチルプロビル基、ナフチルブチル基、ナフチルペンチル基、およびナフチルヘキシル基を含み、前記の低級アルキル基に前記のアリール基が結合したものを意味する。

アリール低級アルキルオキシ基は、ペンジルオキシ基、1-フェニルエチルオキシ基、2-フェニルエチルオキシ基、フェニルプロビルオキシ基、フェニルブチルオキシ基、フェニルブロビルオキシ基、ナフチルメチルオキシ基、ナフチルメチルオキシ基、ナフチルエチルオキシ基、ナフチルプロビルオキシ基、ナフチルプチルオキシ基、ナフチルペンテルオキシ基等を含み、またそのペンゼン環上およびナフタレン環上に置換基を有していてもよい。

アリールスルホニル低級アルキル基は、ペンゼンスルホニルメチル基、トルエンスルホニルメチル基、ナフタレンスルホニルメチル基など、前記の低級アルキル基に前記のアリールスルホニル基が結合したものを意味する。

アリールスルホニルアミノ基は、ベンゼンスルホニルアミノ基、トルエンスルホニルアミノ基、ナフタレンスルホニルアミノ基など、アミノ基に前記のアリールスルホニル基が結合したものを含む。

アリールオキシ基は、フェノキシ基、1ーナフトキシ基、2ーナフトキシ基など、酸素原子に前記のアリール基が結合したものを含む。

アリールカルポニル基は、フェニルカルポニル基、ナフチルカルポニル基など 、カルボニル基に前記のアリール基が結合したものを含む。

アリールカルボニルアミノ基は、フェニルカルボニルアミノ基、ナフチルカルボニルアミノ基など、アミノ基に前記のアリールカルボニル基が結合したものを含む。

アリール低級アルケニル基は、フェニルエテニル基、ナフチルエテニル基など 、前記アリール基で置換された炭素数 6 以下のアルケニル基等を含む。

複素環基としては後記のものが挙げられ、具体的にはビリジル基、キノリル基、イソキノリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、ベンゾフラニル基、ジベンゾフラニル基、チアナフタレニル基、1H-1,2,3-トリアゾリル基、1,2,4-トリアゾリル基、テトラゾリル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピリミジニル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基等を含み、これらは、例えばハロイソキノリル基、メチルイソキノリル基のように前記のハロゲン原子、低級アルキル基で置換されたものも含む。

複素環低級アルキル基とは、例えばビリジルメチル基等のように前記の複素環 基により置換された前記の低級アルキル基を意味し、ハロ複素環低級アルキル基 とは、前記の複素環低級アルキル基の複素環がハロゲンで置換されたものである

複素環低級アルキルアミノ基とは、例えばビリジルメチルアミノ基等のように 前記の複素環低級アルキル基で置換されたアミノ基を意味し、複素環低級アルキ ルカルバモイル基とは、例えばビリジルメチルカルバモイル基等のように前記の 複素環低級アルキル基で置換されたカルバモイル基を意味する。

また、単にビリジル基といった場合は、2-ビリジル基、3-ビリジル基、および4-ビリジル基を含み、結合位置を規定するものではない。同様に他の複素

項基についても結合位置を規定するものではない。

低級アルキレンジオキシベンジル基とは、メチレンジオキシベンジル基、エチレンジオキシベンジル基、およびプロビレンジオキシベンジル基などである。

好適な「複素環基」は、酸素原子、硫黄原子、窒素原子などの少なくとも1個の複素原子を有する飽和または不飽和の単環または多環複素環基を意味する。

より好ましい例としては、下記の複素環基、

- 窒素原子1ないし5個を有する7ないし12員、好ましくは9または10員の不飽和縮合複素環基(好ましくは二環基)、たとえばインドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロビリジル、テトラゾロビリダジニル(たとえばテトラゾロ[1,5-b]ビリダジニルなど)、ジヒドロトリアゾロビリダジニルなど:
- ー硫黄原子 1 ないし 3 個を有する 7 ないし 1 2 員、好ましくは 9 または 1 0 員の不飽和縮合複素環基(好ましくは二環基)またはその 1 1 の 1
- ー窒素原子1ないし4個を有する3ないし8員、好ましくは5または6員の不飽和複素単環基、たとえばピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジルン、ピリジルン、ピリダジニル、ドリアゾリル(たとえば4H-1,2,4-トリアゾリル、1H-1,2,3-トリアゾリル、2H-1,2,3-トリアゾリル、2H-1,2,3-トリアゾリルなど)、テトラゾリル(たとえば1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリルなど)、ジヒドロトリアジニル(たとえば4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジニルなど)など;

- 窒素原子1ないし4個を有する3ないし8員、好ましくは5または6員の飽和 複素単環基、たとえばアゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリ ジニル、ピラゾリジニル、ピペラジニルなど;
- -酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する7ないし12員、 好ましくは9または10員の不飽和縮合複素環基(好ましくは二環基)、たとえ ばペンゾオキサゾリル、ペンゾオキサジアゾリルなど;
- -酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員、好ましくは5または6員の不飽和複素単環基、たとえばオキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル (たとえば1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリルなど)など;
- -酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員、好ましくは5または6員の飽和複素単環基、たとえばモルホリニルなど:
- -硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する7ないし12員、 好ましくは9または10員の不飽和縮合複素環基(好ましくは二環基)、たとえば、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリルなど;
- 一硫黄原子 1 ないし 2 個および窒素原子 1 ないし 3 個を有する 3 ないし 8 貝、好ましくは 5 または 6 員の不飽和複素単環基、たとえばチアゾリル、 1, 2-4アゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル(たとえば 1, 2, 4-4アジアゾリル、 1, 3, 4-4アジアゾリル、 1, 2, 5-4アジアゾリル、 1, 2, 3-4アジアゾリルなど)など;
- 硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員、好ましくは5または6員の飽和複素単環基、たとえばチアゾリジニルなど;
- 一硫黄原子1個を有する3ないし8員、好ましくは5または6員の不飽和複素単 環基、たとえばチエニルなど;などを挙げることができる。

好適な「エステル化されたカルボキシ基」としては、下記に示すものを挙げる ことができる。

エステル化されたカルボキシのエステル部分の好適な例としては、低級アルキ ルエステル(たとえばメチルエステル、エチルエステル、プロビルエステル、イ ソプロビルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、第三級ブチルエス テル、ベンチルエステル、ヘキシルエステルなど)、この低級アルキルエステル は適当な置換基を少なくとも1個有していてもよく、その例としては、たとえば 低級アルカノイルオキシ(低級)アルキルエステル [たとえばアセトキシメチル エステル、プロピオニルオキシメチルエステル、ブチリルオキシメチルエステル 、バレリルオキシメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、ヘキサノ イルオキシメチルエステル、1-(または2-)アセトキシエチルエステル、1-(または2-、または3-)アセトキシブロビルエステル、1-(または2-、 または3-、または4-)アセトキシブチルエステル、1-(または2-)プロ ビオニルオキシエチルエステル、1-(または2-、または3-)プロビオニル オキシプロビルエステル、1-(または2-)プチリルオキシエチルエステル、 1-(または2-)イソブチリルオキシエチルエステル、1-(または2-)ビ バロイルオキシエチルエステル、1-(または2-) ヘキサノイルオキシエチル エステル、イソブチリルオキシメチルエステル、2-エチルブチリルオキシメチ ルエステル、3,3-ジメチルブチリルオキシメチルエステル、1-(または2 一) ベンタノイルオキシエチルエステルなど]、低級アルカンスルホニル(低級 ) アルキルエステル (たとえば2-メシルエチルエステルなど)、モノ (または ジまたはトリ)ハロ(低級)アルキルエステル(たとえば2-ヨードエチルエス テル、2,2,2ートリクロロエチルエステルなど);低級アルコキシカルボニ ルオキシ(低級)アルキルエステル「たとえばメトキシカルボニルオキシメチル エステル、エトキシカルポニルオキシメチルエステル、プロポキシカルポニルオ キシメチルエステル、第三級プトキシカルポニルオキシメチルエステル、1-( または2~)メトキシカルポニルオキシエチルエステル、1~(または2~)エ トキシカルポニルオキシエチルエステル、1-(または2-)イソプロポキシカ

ルポニルオキシエチルエステルなど]、フタリジリデン(低級)アルキルエステ ル、または(5-低級アルキルー2ーオキソー1、3-ジオキソールー4ーイル ) (低級)アルキルエステル [たとえば(5-メチル-2-オキソー1、3-ジ オキソールー4ーイル)メチルエステル、(5-エチルー2-オキソー1,3-ジオキソールー4ーイル)・メチルエステル、(5ープロピルー2ーオキソー1, 3-ジオキソール-4-イル) エチルエステルなど];低級アルケニルエステル (たとえばビニルエステル、アリルエステルなど):低級アルキニルエステル( たとえばエチニルエステル、プロビニルエステルなど);適当な置換基を少なく とも1個有していてもよいアル(低級)アルキルエステル(たとえばベンジルエ ステル、4ーメトキシベンジルエステル、4-ニトロベンジルエステル、フェネ チルエステル、トリチルエステル、ベンズヒドリルエステル、ピス (メトキシフ ェニル) メチルエステル、3、4ージメトキシベンジルエステル、4ーヒドロキ シー3,5-ジ第三級ブチルベンジルエステルなど);適当な置換基を少なくと も1個有していてもよいアリールエステル(たとえばフェニルエステル、4-ク ロロフェニルエステル、トリルエステル、第三級ブチルフェニルエステル、キシ リルエステル、メシチルエステル、クメニルエステルなど);フタリジルエステ ル;などを挙げることができる。

このように定義される保護されたエステル化されたカルボキシの好ましい例としては、低級アルコキシカルボニルおよびフェニル (またはニトロフェニル) (C1-C4) アルコキシカルボニルを挙げることができ、最も好ましいものとしては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルおよびペンジルオキシカルボニルを挙げることができる。

好適な「アミド化されたカルボキシ基」としては、以下のものを挙げることが できる。

カルバモイル基、

モノまたはジ低級アルキルカルバモイル基(低級アルキル基は前記のものを挙げ

ることができる) [例えばメチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、n-プチルカルバモイル、t-プチルカルバモイル、N-メチル-N-(ピリジルメチル) カルバモイル等]、

アリール低級アルキルカルバモイル基(アリール基および低級アルキル基は前記 のものを挙げることができる) [例えばベンジルカルバモイル、3,4-メチレンジオキシベンジルカルバモイル、ジアミノベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイル]、

炭素数3~7のシクロ低級アルキルカルバモイル基(シクロ低級アルキル基は前 記のものを挙げることができる) [例えばシクロプロビルカルバモイル、シクロ ブチルカルバモイル、シクロペンチルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイ ル等]、

アリールカルバモイル (アリール基は前記のものを挙げることができる) [例えばフェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイル等]、

複素環カルバモイル基(複素環は前記のものを挙げることができる) [例えばチ アゾリルカルバモイル、チアジアゾリルカルバモイル、ピリジルカルバモイル、 トリアゾリルカルバモイル、テトラゾリルカルバモイル、NーメチルーNーピリ ジンカルバモイル、モルホリノカルバモイル等]、

複素環低級アルキルカルバモイル基(複素環低級アルキル基は前記のものを挙げることができる) [例えばモルホリノエチルカルバモイル、ピリジルメチルカルバモイル、メチレンジオキシベンジルカルバモイル等]、

窒素原子が窒素含有複素環の一員となっているN-ジ置換カルバモイル(例えばモルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、1-バーヒドロアゼピニルカルボニル、1, 1-ジオキソチアゾリジンカルボニル、ピペリジノカルボニル、1-ピペラジニルカルボニル、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニルカルボニル、4-メチルー1-ピペラジニルカルボニル、カルボキシピロリジノカルボニル等)、

置換スルホニルカルバモイル基など。

また該置換スルホニルカルパモイル基の置換基としては、前記の、炭素数8ま でのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低 級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級ア ルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、複素環基、またはアリール基等が 挙げられ、該アリール基は、前記の、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級 アルキル基、低級アルコキシ基またはニトロ基等で置換されていてもよい。具体 的には、ナフチルスルホニルカルバモイル、ペンゼンスルホニルカルバモイル、 ニトロペンゼンスルホニルカルパモイル、トリハロペンゼンスルホニルカルバモ イル、低級アルコキシベンゼンスルホニルカルバモイル、ハロベンゼンスルホニ ルカルバモイル、モノ又はジ低級アルキルペンゼンスルホニルカルバモイル、炭 素数1~8のアルキルスルホニルカルパモイル(t-ブチルスルホニルカルバモ イル、プチルスルホニルカルパモイル、プロビルスルホニルカルパモイル、イソ プロピルスルホニルカルバモイル、メチルスルホニルカルバモイル、オクチルス ルホニルカルバモイル、ベンチルスルホニルカルバモイル、イソベンチルスルホ ニルカルバモイル、ヘキシルスルホニルカルバモイル等)、トリハロ(低級)ア ルキルスルホニルカルパモイル、フェニル (低級) アルキルスルホニルカルバモ イル、トリ低級アルキルスルホニルカルバモイル、低級アルキルチオ低級アルキ ルスルホニルカルバモイル、低級アルコキシ(低級)アルキルスルホニルカルバ モイル、キノリルスルホニルカルバモイル等が挙げられる。

好適な「アシル基」としては、脂肪族アシル、芳香族アシル、複素環アシル、ならびに芳香族基または複素環基で置換された脂肪族アシルであって、カルボン酸、炭酸、スルホン酸、カルバミン酸などから誘導されたアシルを挙げることができる。

この脂肪族アシルとしては、飽和または不飽和の非環式または環式のもの、たとえば低級アルカノイル (たとえばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリ

ル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ビバロイル、ヘキサノイルなど)などのアルカノイル、低級アルキルスルホニル(たとえばメシル、エチルスルホニル、イソプロビルスルホニル、ブチルスルホニル、イソブロビルスルホニル、ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、ベンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルなど)などのアルキルスルホニル、カルバモイル、Nーアルキルカルバモイル(たとえばメチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、低級アルコキシカルボニル(たとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロボキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニルなど)などのアルコキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニル、佐級アルケノイル(たとえばビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルなど)などのアルケノイル(たとえばアクリロイル、メタアクリロイル、クロトノイルなど)などのアルケノイル、シクロ(低級)アルカンカルボニル(たとえばシクロプロバンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロペキサンカルボニルなど)などのシクロアルカンカルボニルなどを挙げることができる。

芳香族アシルとしては、C6-C10アロイル(たとえばベンゾイル、トルオイル、キシロイルなど)、N-(C6-C10) アリールカルバモイル(たとえばN-フェニルカルバモイル、N-トリルカルバモイル、N-ナフチルカルバモイルなど)、C6-C10アレーンスルホニル(たとえばベンゼンスルホニル、トシルなど)などを挙げることができる。

複素環アシル、たとえば複素環カルボニル;複素環(低級)アルカノイル(たとえば複素環アセチル、複素環プロパノイル、複素環プタノイル、複素環ペンタノイル、複素環ペキサノイルなど);複素環(低級)アルケノイル(たとえば複素環プロペノイル、複素環プテノイル、複素環ペンテノイル、複素環ペキセノイルなど);複素環グリオキシロイル;複素環スルフィニル;複素環スルホニル;などを挙げることができる。

芳香族基で置換された脂肪族アシルとしては、フェニル(低級)アルコキシカ

ルポニル (たとえばベンジルオキシカルポニル、フェネチルオキシカルポニルなど) などのアラルコキシカルポニルなどを挙げることができる。

これらのアシル基は、1個またはそれ以上の適当な置換基、例えばニトロなど でさらに置換されていてもよく、そのような置換基を有する好ましいアシルとし ては、ニトロアラルコキシカルポニル(たとえばニトロペンジルオキシカルポニ ルなど)などを挙げることができる。

本発明のベンズイミダゾール誘導体の好適な塩は、無毒性で医薬として許容し
うる慣用の塩であり、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩、カル
シウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩などの無機塩
基との塩、及びトリエチルアミン、ビリジン、ピコリン、エタノールアミン、ト
リエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'ージベンジルエチレンアミン
などの有機アミン塩、及び塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸塩、及びギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、酒石酸などの有機カルボン酸塩、及びメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、pートルエンスルホン酸などのスルホン酸付加塩、及びアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの塩基性又は酸性アミノ酸といった塩基との塩又は酸付加塩が挙げられる。

本発明の化合物は1か所以上の不斉中心を有することもあり、それゆえ、それらは鏡像体またはジアステレオマーとして存在しうる。さらに、アルケニル基を含有する式の若干の化合物は、シス又はトランス異性体として存在しうる。いずれの場合にも、本発明はそれらの混合物及び各個の異性体をともに包含するものである。

本発明の化合物は互変異性体の形で存在する場合もあり、本発明はそれらの混合物及び各個の互変異性体をともに包含するものである。

本発明の化合物及びその塩は、溶媒和物の形をとることもありうるが、これも 本発明の範囲に含まれる。溶媒和物としては、好ましくは、水和物及びエタノー ル和物が挙げられる。

本発明の具体的な化合物としては、式(IX)で表されるベンズイミダゾール誘 **導体では、6-ペンゼンスルホニルカルバモイル-1-(2-クロロベンジル)-2-メチル** ベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イル メチル)-2-エチルベンズイミダゾール、5-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-( 2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、5-(4-クロロベンゼンスルホニ ルカルバモイル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-ク ロロベンジル)-2-メチル-5-(2-ナフタレンスルホニルカルバモイル)ベンズィミダ ゾール、1-(2-クロロペンジル)-6-メタンスルホニルカルバモイル-2-メチルベン ズイミダゾール、6-(1-プタンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(1-オクタンス ルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6 -(2-プロパンスルホニルカルバモイル)ペンズイミダゾール、1-(ピフェニル-4-イ ルメチル)-6-(1-ブタンスルホニルカルパモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、 6-(1-プタンスルホニルカルパモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベン ズイミダゾール、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-(1-プタンスルホニルカルバモ イル)-2-エチルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルパモイル-1-(ビ フェニル-4-イルメチル)-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール、5-ベンゼン スルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-トリフルオロメチルベ ンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-シクロプロピル-1-(2 -フルオロベンジル)ベンズイミダゾール、N-ベンゼンスルホニル-3- [1-(2-クロ ロペンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-イル] アクリルアミド、N-ベンゼン スルホニル-2- [1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-イル] ア セトアミド、1-(2-クロロペンジル)-2-メチル-6-(2-ナフタレンスルホニルカルバ モイル)ペンズイミダゾール、1-(2-クロロペンジル)-2-メチル-6-(1-ナフタレン スルホニルカルバモイル)ペンズイミダゾール、6-(4-クロロベンゼンスルホニル カルパモイル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-(3-クロ

ロペンゼンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロペンジル)-2-メチルペンズイミ ダゾール、5-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-ベンジル-1-(2-クロロベンジル )ペンズイミダゾール、6-ペンゼンスルホニルカルバモイル-2-ペンジル-1-(2-ク ロロペンジル)ペンズイミダゾール、6-ペンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフ ェニル-4-イルメチル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-トリフルオロメタンスルホニルカルバモイルベンズイミダゾール、6-ベ ンゼンスルホニルカルバモイル-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズィミ ダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-(4-メトキシベンゼンスルホニルカルパモイ ル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(α-トル エンスルホニルカルバモイル)ペンズイミダゾール、1-(2-クロロペンジル)-6-(2 ,5-ジメチルベンゼンスルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、1 -(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(4-ニトロベンゼンスルホニルカルバモイル)ベ ンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-[4-(トリフルオロメチル )ペンゼンスルホニルカルパモイル]ペンズイミダゾール、6-(2-クロロペンゼンス ルホニルカルパモイル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6 -ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-ベンジル-1-(2,4-ジクロロベンジル)ベンズ イミダゾール、5-ペンゼンスルホニルカルバモイル-2-ペンジル-1-(2,4-ジクロロ ペンジル)ペンズイミダゾール、6-ペンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ビフェニ ルー4ーイルメチル)-2-ヒドロキシベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカル パモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-メルカプトペンズイミダゾール、6-ペ ンゼンスルホニルカルパモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-メトキシベンズ イミダゾール、6-ペンゼンスルホニルカルパモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル )-2-カルポキシベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ビ フェニル-4-イルメチル)-2-メチルアミノベンズイミダゾール、2-アミノ-6-ベン ゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)ベンズイミダゾール 、6-ペンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-n-プロビ

ルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルパモイル-1-(ピフェニル-4-イ ルメチル)-2-n-ヘプチルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイ ル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-クロロメチルベンズイミダゾール、6-ベンゼ ンスルホニルカルバモイル-1-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-メトキシメチルベン ズイミダゾール、6-ペンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチ ル)-2-i-プロビルペンズイミダゾール、6-ペンゼンスルホニルカルバモイル-1-( ピフェニル-4-イルメチル)-2-メチルチオペンズイミダゾール、6-ペンゼンスルホ ニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-エチルチオペンズイミダゾー ル、6-ベンゼンスルホニルカルパモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-n-プロ ピルチオペンズイミダゾール、6-ペンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニ ル-4-イルメチル)-2-n-ヘキシルチオペンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニル カルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)ベンズイミダゾール、6-ベンゼンス ルホニルカルバモイル-1-(2,4-ジフルオロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾー ル、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-フェニ ルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-メチル-1-(2-ニト ロベンジル)ベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-メチル -1-ベンジルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-メチル -1-(4-ニトロベンジル)ペンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルパモイル ~1~(4~ベンジルオキシベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6~ベンゼンスル ホニルアミノメチル-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、N-ベ ンゼンスルホニル-3-[1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-イ ル】プロピオンアミド、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-メチル-1-[4-(1, 2,3-チアジアゾ-ル-4-イル)ペンジル]ペンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル )-2-メチル-6-(8-キノリンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、6-(4t-ブチルベンゼンスルホニルカルパモイル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベン ズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-メチル-1-[4-(トリフル

オロメチル)ベンジル]ベンズイミダゾール、5-ベンゼンスルホニルカルパモイル -2-メチルペンズイミダゾール、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-(1-ブタンスル ホニルカルバモイル)-2-メトキシメチルベンズイミダゾール、1-(4-ベンジルオキ シペンジル)-6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メトキシメチルベンズイミ ダゾール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メトキシメチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(1-プロ パンスルホニルカルバモイル)ペンズイミダゾール、6-エタンスルホニルカルバモ イル-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-(プロパンスルタム -1-イルカルポニル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-ベ ンゼンスルホニルカルパモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-シクロプロピル ペンズイミダゾール、1-(2-クロロペンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニル カルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-[(3-メ チルブタン) スルホニルカルパモイル]ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジ ル)-6-(1-ヘキサンスルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、7-( 1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイ ミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-[1-[3-(トリメチルシリル)プロ パン]スルホニルカルバモイル]ベンズイミダゾール、4-(1-ブタンスルホニルカル パモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(4-ベン ジルオキシペンジル)-6-(1-ブタンスルホニルカルパモイル)-2-メチルペンズイミ ダゾール、6-(1-プタンスルホニルカルバモイル)-1-[(2'-シアノピフェニル-4-イ ル)メチル]-2-メチルベンズイミダゾール、6-(1-エタンスルホニルカルバモイル )-1-[(2'-フルオロピフェニル-4-イル)メチル]-2-メチルベンズイミダゾール、6 -(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-[(3-フルオロビフェニル-4-イル)メチル ]-2-メチルペンズイミダゾール、1-(2-クロロペンジル)-6-[(2-メトキ シエタン)スルホニルカルバモイル]-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2 ークロロベンジル) -6-(1-ヘキサンスルホニルカルバモイル) -2-メチ

ルペンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロペンジル)-2-メチル(1-ベ ンタンスルホニルカルパモイル) ベンズイミダゾール、1-(ピフェニルー4ーイル メチル) -2-エチル-6 [1-[3-(メチルチオ) プロバン] スルホニルカルバ モイル] ベンズイミダゾール、1-(4-ピフェニルメチル)-2-エチル-6-(1-ベンタ ンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、6- (1-ブタンスルホニルカル パモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-エチルベンズイミダゾール、1-(4-ピフェニルメチル) -2-エチル-6-[1-(3-メチル) ブタンスルホニルカルバモイル ] ベンズイミダゾール、5- (1-ブタンスルホニルカルパモイル) -1- (2,4-ジクロ ロペンジル)-2-メチルペンズイミダゾール、1-(4-ピフェニルメチル)-5-(1-ブタンスルホニルカルバモイル) -2-エチルベンズイミダゾール、1-(4-ピフェニ ルメテル)-2-エチル-6-(2-メトキシエタンスルホニルカルバモイル)ベンズイ ミダゾール、6- (1-ブタンスルホニルカルバモイル) -2-エチル-1- [4- (4-フル オロベンジルオキシ) ベンジル] ベンズイミダゾール、6- (1-ブタンスルホニル カルパモイル) -1- [4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ) ベンジル] -2-エチルベ ンズイミダゾール、6- (1-プタンスルホニルカルパモイル) -1- [sec- (2,4-ジク ロロフェネチル)]-2-メチルペンズイミダゾール、6-(1-ブタンスルホニルカル パモイル) -1- [4-(2-ピリジル) ベンジル] -2-メチルベンズイミダゾール、6-(1-プタンスルホニルカルバモイル) -1-(2,4-ジクロロベンジル) -2,4-ジメチ ルベンズイミダゾール、6- (1-ブタンスルホニルカルバモイル) -2-メチル-1- ( 4-フェノキシベンジル) ベンズイミダゾール、6- (ブタンスルホニルカルバモイ ル) -2-メチル-1-(2-ピリジルメチル) ベンズイミダゾール、1-[(4-ベ ンゾイルアミノ) ベンジル] ー6ー (1ーブタンスルホニルカルバモイル) ー2ーメ チルベンズイミダゾール、6- (1-ブタンスルホニルカルバモイル) -2-メチル - [4-(2-フェニルエチル) ペンジル] ペンズイミダゾール、1-[(4-ペン ゾイル) ベンジル] -6- (1-ブタンスルホニルカルバモイル) -2-メチルベン ズイミダゾール、6- (1-プタンスルホニルカルバモイル) -2-メチルー [4(2-7ェニルエテニル)ペンジル] ペンズイミダゾール、1-(ジベンゾフラン -2-イルメチル)-6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル) -2-メチルペン ズイミダゾール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル) -1-(2,4-ジクロロペンジル)-2-ヒドロキシペンズイミダゾール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル) -2-メチル-1-(2-キノリルメチル)ペンズイミダゾール、及び6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル) -2-メチル-1-[3-(4-プロモイソキノリル)メチル] ペンズイミダゾールなどが挙げられる。

式(X)で表されるものとしては、具体的には、1-(2-シアノベンジル)-6-エト キシカルボニル-2-n-プロビルペンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-N-プロビル-1-(2-ビリジルメチル)ペンズイミダゾール、6-エトキシカルポニル-1-メチル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-n-プチル-6-エトキシカルボニル-2 -n-プロピルペンズイミダゾール、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-エトキシカル ボニル-2-メチルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-1-(2-メトキシベン ジル)-2-メチルペンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-1-(4-メトキシペン ジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-[2-(ベンゼンスルホニルメチル)ベンジル ]-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-シアノベンジル)-6-(2-シアノベンジルオキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(ビフ ェニル-2-イルメチル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルペンズイミダゾール、6-エトキシカルポニル-2-メチル-1-(2-ナフチルメチル)ペンズイミダゾール、1-(ビ フェニル-4-イルメチル)-6-エトキシカルポニル-2-エチルペンズイミダゾール、 6-エトキシカルボニル-2-n-プロビル-1-i-プロビルベンズイミダゾール、2-ベン ジル-6-エトキシカルポニル-1-メチルペンズイミダゾール、6-カルポキシ-1-メチ ル-2-n-プロビルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-n-プロビル-1-i-プロビル ベンズイミダゾール、1-n-ブチル-6-カルポキシ-2-n-プロピルベンズイミダゾー ル、6-カルポキシ-2-メチル-1-(2-ニトロベンジル)ベンズイミダゾール、1-(ピフ ェニル-4-イルメチル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキ

シ-1-(2-メトキシベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルポキシ-1-(4-メトキシベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-メチル-1-[2 -(ペンゼンスルホニルメチル)ペンジル]ペンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-( 2-シアノベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルポキシ-1-(ピフェニル -2-イルメチル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルポキシ-2-メチル-1-(2-ナ フチルメチル)ベンズイミダゾール、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-カルポキシ -2-エチルペンズイミダゾール、5-カルポキシ-2-メチル-1-(2-ニトロペンジル)ペ ンズイミダゾール、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-カルポキシ-2-トリフルオロ メチルベンズイミダゾール、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-5-カルポキシ-2-トリ フルオロメチルベンズイミダゾール、5-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイ ミダゾール、2-ペンジル-5-エトキシカルポニルベンズイミダゾール、6-エトキシ カルボニル-2-メチル-1-(2-ニトロベンジル)ベンズイミダゾール、5-エトキシカ ルポニル-2-メチル-1-(2-ニトロベンジル)ベンズイミダゾール、5-エトキシカル ポニル-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール、1-(ピフェニル-4-イルメチル )-6-エトキシカルポニル-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール、1-(ピフェ ニル-4-イルメチル)-5-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメチルベンズイミダ ゾール、1-メチル-2-n-プロビル-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイ ミダゾール、2-n-プロビル-1-i-プロビル-6-[(2-ピリジルメチル)カルパモイル] ベンズイミダゾール、1-n-プチル-2-n-プロピル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモ イル]ベンズイミダゾール、2-ベンジル-1-メチル-6-[(2-ビリジルメチル)カルバ モイル]ペンズイミダゾール、1-(2-メトキシベンジル)-2-メチル-6-[(2-ビリジル メチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(4-メトキシベンジル)-2-メチル-6-[(2-ヒリジルメチル)カルパモイル]ペンズイミダゾール、1-[2-(ペンゼンスル ホニルメチル)ペンジル]-2-メチル-6-[(2-ヒリジルメチル)カルパモイル]ペンズ イミダゾール、1-(2-シアノベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモ イル]ペンズイミダゾール、1-(ピフェニル-2-イルメチル)-2-メチル-6-[(2-ビリ

ジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル-1-(2-ナフチルメチル )-6-[(2-ピリジルメチル)カルパモイル]ペンズイミダゾール、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-エチル-6-[(2-ヒリジルメチル)カルバモイル]ペンズイミダゾール 、2-メチル-1-(2-ニトロペンジル)-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ペンズ イミダゾール、2-メチル-1-(2-ニトロペンジル)-5-[(2-ビリジルメチル)カルバモ イル]ペンズイミダゾール、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-メチル-6-[(2-ピリ ジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(4-ベンジルオキシベンジル) -2-メチル-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル -1-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベン ズイミダゾール、2-メチル-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]-1-[4-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)ベンジル]ベンズイミダゾール、2-メチル-5-[(2-ヒリジ ルメチル)カルパモイル] ベンズイミダゾール、1-ペンゼンスルホニル-2-メチル -6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-ベンゼンスルホニ ル-2-メチル-5-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ペンズイミダゾール、2-メチ ル-1-(4-ニトロベンジル)-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾ ール、2-メチル-1-(4-ニトロペンジル)-5-[(2-ビリジルメチル)カルバモィル)ペ ンズイミダゾール、2-メチル-1-(2-フェニルエチル)-6-[(2-ビリジルメチル)カル パモイル]ペンズイミダゾール、2-メチル-1-(2-フェニルエチル)-5-[(2-ヒリジル メチル)カルパモイル]ベンズイミダゾール、1-(4-アミノベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(4-アミノベンジル) -2-メチル-5-[(2-ヒリジルメチル)カルパモイル]ベンズイミダゾール、1-[4-(ベ ンゼンスルホニルアミノ)ペンジル]-2-メチル-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイ ル]ペンズイミダゾール、1- (ピフェニル-4-イルメチル) -2-メチル-6- [ (2-ビ リジルメチル) アミノメチル] ベンズイミダゾール、2-ベンジル-6-カルポキシ-1-メチルペンズイミダゾール、4-エトキシカルボニル-2-メチルペンズイミダゾー ル、1-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズィミ

ダゾール、1-(4-ペンジルオキシベンジル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダ ゾール、6-エトキシカルボニル-1-[(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]-2-メ チルベンズイミダゾール、6-カルポキシ-1-[(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチ ル]-2-メチルベンズイミダゾール、6-エトキシカルポニル-1-[(2'-フルオロビフ ェニル-4-イル)メチル]-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルポキシ-1-[(2'-フ ルオロピフェニル-4-イル)メチル]-2-メチルベンズイミダゾール、6-エトキシカ ルポニル-1-[(3-フルオロビフェニル-4-イル)メチル]-2-メチルペンズイミダゾー ル、6-カルボキシ-1-[(3-フルオロピフェニル-4-イル)メチル]-2-メチルベンズイ ミダゾール、1-(4-ピフェニルメチル)-5-エトキシカルポニル-2-エチルベンズ イミダゾール、1-(4-ピフェニルメチル)-5-カルポキシ-2-エチルベンズイミダ ゾール、6-エトキシカルボニル-2-エチル-1-[4-(4-フルオロベンジルオキシ) ベンジル] ベンズイミダゾール、6-カルポキシ-2-エチル-1-[4-(4-フルオロベ ンジルオキシ)ベンジル]ベンズイミダゾール、1-[4-(3,4-ジクロロベンジル オキシ)ペンジル]-6-エトキシカルポニル-2-エチルベンズイミダゾール、6-カ ルボキシ-1-[4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)ベンジル]-2-エチルベンズイ ミダゾール、1- (4-ピフェニルメチル) -6- (n-プチルカルバモイル) -2-エチル ペンズイミダゾール、1-(4-ピフェニルメチル)-2-エチル-6-(チアゾール-2-イ ルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(4-ピフェニルメチル) -2-エチル-6-(2-ビリジルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1- [sec-(2.4-ジクロロフェ ネチル) ]-6-エトキシカルポニル-2-メチルペンズイミダゾール、6-カルポキシ -1- [sec- (2,4-ジクロロフェネチル)] -2-メチルベンズイミダゾール、1- (4-ピフェニルメチル) -2-エチル-6-(フェニルカルパモイル) ペンズイミダゾール 、1- (4-ピフェニルメチル) -2-エチル-6- (1,3,4-チアジアゾール-2-イルカルバ モイル) ベンズイミダゾール、1-(4-ピフェニルメチル)-2-エチル-6-(テトラ ゾール-5-イルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(4-ピフェニルメチル) -2-エテル-6-(1,3,4-トリアゾール-3-イルカルバモイル)ベンズイミダゾール、

1- (4-ピフェニルメチル) -2-エチル- (1,3,4-トリアゾール-2-イルカルバモイル ) ペンズイミダゾール、1-(4-ピフェニルメチル)-2-エチル-6-(3-ピリジルカ ルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(4-ピフェニルメチル) -2-エチル-6-(4-ビリジルカルパモイル) ペンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロペンジル)-2,4 .-ジメチル-6-メトキシカルポニルベンズイミダゾール、6-カルポキシ-1-(2.4-ジクロロベンジル)-2,4,-ジメチルベンズイミダゾール、6-エトキシカルポニル -2-メチル-1-(4-フェノキシベンジル)ベンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-メ チル-1-(4-フェノキシベンジル)ベンズイミダゾール、6-エトキシカルポニル -2-メチル-1-(2-ピリジルメチル)ベンズイミダゾール、6-カルポキシー 2-メチル-1-(2-ビリジルメチル)ベンズイミダゾール、6-エトキシカルボ ニルー2ーメチルー1ー (4ーニトロペンジル) ベンズイミダゾール、1- (4ーアミ ノベンジル) -6-エトキシカルポニル-2-メチルベンズイミダゾール、1-「( 4ーベンゾイルアミノ) ベンジル] -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイ ミダゾール、1-[(4-ベンゾイルアミノ)ベンジル]-6-カルボキシ-2-メ チルベンズイミダゾール、6ーエトキシカルボニルー2ーメチルー1ー「4ー(2ーフ ェニルエテニル) ベンジル] ベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-メチルー1- [4-(2-フェニルエチル)ペンジル]ーベンズイミダゾール、6-カルボキシー2-メチルー1- [4-(2-フェニルエチル) ペンジル] -ペンズイ ミダゾール、1-[(4-ペンゾイル)ペンジル]-6-エトキシカルポニル-2-メチルベンズイミダゾール、1-「(4-ベンゾイル)ベンジル】-6-カルポキシ -2-メチルベンズイミダゾール、6-カルポキシ-2-メチルー[4-(2-フェニ ルエテニル) ベンジル] ベンズイミダゾール、ユー(ジベンゾフランー2~イルメ チル) -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ -1-(ジベンゾフラン-2-イルメチル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-エトキシカルポニルー2ーメチルー1ー(2ーキノリルメチル)ベンズイミダゾール 、6ーカルポキシー2-メチルー(2ーキノリルメチル)ベンズイミダゾール、1(2,4-ジクロロベンジル) -2-ヒドロキシ-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1- [3-(4-プロモイソキノリル)メチル] ベンズイミダゾール、及び6-カルボキシ-2-メチル- [3-(4-プロモイソキノリル)メチル] ベンズイミダゾールなどが挙げられる。

式(XI)で表されるペンズイミダゾール誘導体の具体例としては、1-(2-クロロ ペンジル)-6-エトキシカルポニル-2-フェニルベンズイミダゾール、2-ベンジル-5-カルポキシ-1-(2-クロロベンジル)ペンズイミダゾール、2-ベンジル-6-カルボ キシ-1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダゾール、2-ベンジル-5-カルボキシ-1-( 2,4-ジクロロベンジル)ベンズイミダゾール、2-ベンジル-6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)ベンズイミダゾール、2-ベンジル-1-(2-クロロベンジル)~6-エ トキシカルポニルペンズイミダゾール、2-ペンジル-1-(2-クロロペンジル)-5-エ トキシカルボニルベンズイミダゾール、2-ベンジル-1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルポニルベンズイミダゾール、2-ベンジル-1-(2,4-ジクロロベンジ ル)-5-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル ベンズイミダゾール-6-酢酸、1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズィミダゾー ル-6-アクリル酸メチル、1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6 -アクリル酸、1-(2-クロロベンジル)-6-[2-(ビリジルメチル)カルバモイル]ベン ズイミダゾール、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-エトキシカルポニル-2-メトキ シメチルベンズイミダゾール、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-カルボキシ-2-メ トキシメチルベンズイミタゾール、1-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-エトキシカ ルポニル-2-メトキシメチルベンズイミダゾール、1-(4-ベンジルオキシベンジル )-6-カルボキシ-2-メトキシメチルベンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジ ル)-6-エトキシカルボニル-2-メトキシメチルベンズイミダゾール及び6-カルボキ シ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メトキシメチルベンズイミダゾールなどが挙げ られる。

式(XII)で表されるペンズイミダゾール誘導体の具体例としては、6-t-ブトキ

シカルボニルアミノ-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-メシルアミノ-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-アセチルアミノ-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-アミノ-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-t-プトキシカルボニルアミノ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-アミノ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-アミノ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールなび6-(1-プタンスルホニルアミノ)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールなどが挙げられる。

式(XIII)で表されるペンズイミダゾール誘導体の具体例としては、1-(2-クロ ロベンジル)-6-シアノ-2-シクロプロビルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベン ジル)-6-シアノ-2-n-プロピルペンズイミダゾールなどが挙げられ、式(VI)で表 されるペンズイミダゾール誘導体の具体例としては、1-(2-クロロペンジル)-6-( 4-ジメチルアミノフェニルメチルカルバモイル)-2-n-プロピルベンズイミダゾー ル、1-(2-クロロペンジル)-2-n-プロピル-6-チオモルホリノカルボニルペンズイ ミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピル-6-(2-ピリジルカルパモィ ル)ペンズイミダゾール、6-(2-カルボキシ-1-ピロリジノカルボニル)-1-(2-クロ ロペンジル)-2-n-プロビルペンズイミダゾール、1-(2-クロロペンジル)-6-[N-メ チル-N-(2-ビリジルメチル)カルバモイル]-2-n-プロビルベンズイミダゾール、1 -(2-クロロベンジル)-6-ビベロニルカルバモイル-2-n-プロビルベンズイミダゾー ル、1-(2-クロロベンジル)-6-(ホモビベリジノカルボニル)-2-n-プロピルベンズ イミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-[N-メチル-N-(2-ピリジル)カルバモイル **1−2−n−プロピルベンズイミダゾール、2−n−プチル−1−(2−フルオロベンジル)−6−[N** -メチル-N-(2-ピリジルメチル)カルパモイル]ベンズイミダゾール、2-シクロブロ ピル-1-(2-フルオロペンジル)-6-(ピペロニルカルパモイル)ペンズイミダゾール 、2-[[1-(2-クロロベンジル)-2-エチルベンズイミダゾール-6-イル]カルボニルア ミノメチル]ピリジン-1-オキサイド、及び1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチ

ルー6-(2-ビリジルカルバモイル)ベンズイミダゾールなどが挙げられる。

また本発明は以下の新規なベンズイミダゾール誘導体、即ち1-(2-ブロモベンジ ル)-6-エトキシカルポニル-2-n-プロビルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボ ニル-1-(2-フルオロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-エトキシカ ルポニル-1-(4-フルオロベンジル)-2-n-プロビルベンズイミダゾール、6-エトキ シカルポニル-1-(3-フルオロペンジル)-2-n-プロヒルペンズイミダゾール、1-(2 ,6-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルポニル-2-n-プロピルベンズィミダゾール 、1-(3-メチルペンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルペンズイミダゾー ル、2-シクロプロピル-6-エトキシカルポニル-1-(2-フルオロベンジル)ベンズイ ミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプチル-6-エトキシカルボニルベン ズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルポニル-2-n-ベンチルベ ンズイミダゾール、5-カルポキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロビルベンズイ ミダゾール、6-カルボキシ-1-(3-メチルベンジル)-2-n-プロビルベンズィミダゾ ール、2-n-ブチル-7-カルポキシ-1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダゾール、6-カルポキシ-1-(2-フルオロベンジル)-2-シクロプロピルベンズイミダゾール、2n-ブチル-6-カルボキシ-1-(2-フルオロペンジル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロ ロベンジル)-6-クロロカルボニル-2-シクロプロビルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-モルホリノカルバモイル-2-n-プロビルベンズイミダゾール、 2-n-プチル-1-(2-クロロベンジル)-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズ イミダゾール、2-n-ブチル-5-カルパモイル-1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダ ゾール、1-(2-クロロペンジル)-2-シクロプロピル-6-モルホリノカルボニルペン ズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピル-6-[(2-ピリジルメチ ル)カルパモイル]ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-シクロブチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル )-2-n-プロビル-5-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-( 2-クロロペンジル)-6-フェニルカルパモイル-2-a-プロピルペンズイミダゾール、

1-(2-クロロペンジル)-2-ロ-プロビル-6-[(4-ビリジルメチル)カルバモィル]ペン ズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-[(3-ピリジルメチル)カ ルバモイル]ペンズイミダゾール、1-(3-メチルペンジル)-2-n-プロヒル-6-「(2-ヒ リジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-エチ ル-6-[(2-ピリジルメチル)カルパモイル]ペンズイミダゾール、2-n-プチル-1-(2 -クロロベンジル)-7-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2 -n-プチル-1-(2-フルオロベンジル)-6-(2-ビリジルメチルカルバモイル)ベンズイ ミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズィミ ダゾール、1-(3-クロロベンジル)-6-エトキシカルポニル-2-n-プロヒルベンズィ ミダゾール、1-ベンジル-6-エトキシカルポニル-2-n-プロビルベンズイミダゾー ル、1-(4-クロロベンジル)-6-エトキシカルポニル-2-n-プロビルベンズィミダゾ ール、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-[2-(トリフルオロメチル)ペンジル]ペ ンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-[4-(トリフルオロメチル )ベンジル]ベンズイミダゾール、1-(3,4-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルポニ ルー2-メチルベンズイミダゾール、6-エトキシカルポニル-2-メチル-1-(2-メチル ペンジル)ペンズイミダゾール、1-ペンジル-6-エトキシカルポニル-2-メチルペン ズイミダゾール、1-(4-t-ブチルベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベン ズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-5-エトキシカルボニル-2-メチルベンズ イミダゾール、1-(2,6-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベン ズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベ ンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(4-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイ ミダゾール、6-カルポキシ-1-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾ ール、6-カルポキシ-2-メチル-1-[2-(トリフルオロメチル)ペンジル]ペンズイミ ダゾール、6-カルポキシ-2-メチル-1-[4-(トリフルオロメチル)ペンジル]ペンズ イミダゾール、6-カルポキシ-1-(3,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダ ゾール、1-ペンジル-6-カルポキシ-2-n-プロビルペンズイミダゾール、6-カルポ

キシ-1-(3-クロロベンジル)-2-n-プロビルベンズイミダゾール、6-カルポキシ-1 -(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(4-t-ブチルベンジル )-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-メチル-1-(2-メ チルベンジル)ベンズイミダゾール、1-ベンジル-6-カルボキシ-2-メチルベンズイ ミダゾール、5-カルポキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール 、6-カルポキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2,4-ジ クロロベンジル)-2-メチル-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾ ール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベ ンズイミダゾール、1-(3-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-[(2-ピリジルメチル )カルバモイル]ペンズイミダゾール、1-ペンジル-2-n-プロビル-6-[(2-ビリジル メチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(4-クロロベンジル)-2-プロビル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2,6-ジクロロベン ジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ペンズイミダゾール、2-メ チルー6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]-1-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル ]ペンズイミダゾール、2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]-1-[4-(ト リフルオロメチル)ベンジル]ベンズイミダゾール、1-(3,4-ジクロロベンジル)-2 -メチル-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ペンズイミダゾール、2-メチル-1 -(2-メチルペンジル)-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ペンズイミダゾール 、1-ベンジル-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾー ル、1-(4-t-プチルベンジル)-2-メデル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベ ンズイミダゾール、6-カルバモイル-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズ イミダゾール、1-(2,4-ジフルオロベンジル)-2-メチル-6-((2-ビリジルメチル)カ ルパモイル]ペンズイミダゾール、1-(2,4-ジフルオロベンジル)-2-メチル-5-[(2 -ピリジルメチル)カルパモイル]ペンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロペンジル )-7-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、7-カルボキシ-1-(2,4-ジ クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-4-エ

トキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、4-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-5-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、5-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、及び6-(n-ブチルカルバモイル)-1-(2,4,-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールもその範囲に含む。

以上に述べた本発明のペンズイミダゾール誘導体及びそれらの医薬として許容 される塩は、血糖効果活性に基づき、例えば、耐糖能障害、糖尿病(II型糖尿病 )、糖尿病性合併症(糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症等)、 インスリン抵抗性症候群(インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、 レブリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、C ushing症候群、先端巨大症など)、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓 血管疾患(狭心症、心不全等)、及び高血糖症(例えば摂食障害等の異常糖代謝 で特徴づけられるもの)、高血圧症、さらにはcGMP-PDE(特にPDE-V)阻害作用、平滑筋弛緩作用、気管支拡張作用、血管拡張作用、平滑筋細胞抑 制作用、アレルギー抑制作用等に基づき、狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性 心不全、糸球体疾患(例えば糖尿病性糸球体硬化症など)、尿細管間質性疾患( 例えばFK506、シクロスポリンなどにより誘発された腎臓病)、腎不全、アテロー ム性動脈硬化、血管狭窄(例えば経皮性動脈形成術後のもの)、末梢血管疾患、 脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患(例えば気管支炎、喘息(慢性喘息、アレルギー 性喘息))、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする 疾患(例えば過敏症腸症候群)、インポテンス(例えば器質的インポテンス、精 神的インポテンスなど)、糖尿病合併症(例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症 、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内 障、糖尿病性網膜症など)、腎炎、癌悪液質、PCTA後の再狭窄の種々の疾患 の治療及び予防にも有用である。

また本発明者らは、本発明者らが特開平5-222000において開示したc

- GMPホスホジェステラーゼ阻害剤としてのベンズイミダゾール誘導体においても新たに前記活性を示すことを認め、これらベンズイミダゾール誘導体が前記化合物と同様な治療剤又は予防剤として有効であることを見出した。

## 即ち本発明は、次式(1)

$$R_3$$
 $N$ 
 $R_2$ 
 $R_1$ 
 $R_1$ 
 $R_1$ 

(式(I)中、 $R_1$ は水素原子、アリールスルホニル基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基は、一個又は二個の、

ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルの低級アルキル基、アリールスルホニルでミノ基、シアノアリール基及び複素環基からなる群より選ばれる基で置換されていてもよいアリール基、又は複素環基

### で置換されていてもよい。

R.は水素原子、低級シクロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、カルボキシ基、アリール基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基はハロゲン原子、低級アルコキシ基、シアノ基、クロロカルボニル基、アリール基、又は複素環基で置換されていてもよい。

Raはカルボキシ基、エステル化されたカルボキシ基、アミド化されたカルボキシ基、アミノ基、アミド基、又はスルホニル基であり、該アミノ基及び該アミド

基はアシル基あるいはスルホニル基で置換されていてもよく、該スルホニル基は ハロゲン原子、アミノ基あるいはアシルアミノ基が結合したものである。また、 Rsは低級アルキレンあるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していても よい。

R・は中性の置換基である。R・にはハロゲン原子、又はアルキル基、アラルキル基、アルキニル基、低級アルキルオキシ基もしくはそれらのハロゲン置換体が含まれる。R・は、炭化水素基である場合、飽和もしくは不飽和のいずれでもよく、鎖状もしくは環状のいずれでもよく、場合によっては枝分かれしていてもよい。ハロゲン原子及びハロゲン置換体の場合、そのハロゲンの種類は問わず、またその数は任意である。

nは0~3の整数を意味する。従って、R4が1個、2個、もしくは3個のいず れで結合していてもよく、また結合していなくてもよい。また、その結合位置は 、他の置換基に対してオルト位、メタ位、バラ位のいずれであってもよい。)で 表されるペンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるその塩を有効成分 として含有し、耐糖能障害、糖尿病(II型糖尿病)、糖尿病性合併症(糖尿病性 腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症等)、インスリン抵抗性症候群(イン スリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レブリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症など )、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患(狭心症、心不全等)・ 、高血糖症(例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの)、もしくは 高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患(例 えば糖尿病性糸球体硬化症など)、尿細管間質性疾患(例えばFK506、シクロスポ リンなどにより誘発された腎臓病)、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄 (例えば経皮性動脈形成術後のもの)、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞 性疾患(例えば気管支炎、喘息(慢性喘息、アレルギー性喘息))、アレルギー 性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患(例えば過敏症腸症

候群)、インポテンス(例えば器質的インポテンス、精神的インポテンスなど)、糖尿病合併症(例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症など)、腎炎、癌悪液質、もしくはPCTA後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤を含む。

式(1)で表されるベンズイミダゾール誘導体の具体的な例としては、2-ブチル -1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、1-(4-ブ ロモ-2-フルオロベンシル)-2-ブチル-6-エトキシカルポニルベンズイミダゾール 、2-ブチル-1-(2.4-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニルベンズィミダゾ ール、2-ブチル-6-エトキシカルボニル-1-(4-メトキシカルボニルベンジル)ベ ンズイミダゾール、2-プチル-6-エトキシカルボニル-1-(2-フルオロベンジル) ペンズイミダゾール、2-プチル-6-エトキシカルポニル-1-(2-トリフルオロメチ ルベンジル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル) -6-エトキシカルボニ ルー2-エチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルポニ ルー2-プロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピル -6-エトキシカルポニルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-エトキ シカルポニル-2-イソプロビルベンズイミダゾール、2-プチル-1-(2-クロロベン ジル)-5-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、2-ブチル-1-(2-クロロベン ジル)-7-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-5-エトキシカルポニル-2-プロピルベンズイミダゾール、2-プチル-1-(2-クロロベ ンジル)-6-カルポキシベンズイミダゾール、2-プチル-6-カルポキシ-1-(4-カル ポキシペンジル)ベンズイミダゾール、6-カルポキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-エチルペンズイミダゾール、6-カルポキシ-1-(2-クロロペンジル)-2-プロビ ルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-シクロアロビ ルペンズイミダゾール、2-プチル-5-カルポキシ-1-(2-クロロペンジル)ィミダ ゾール、2ープチル-1- (2-クロロベンジル) -6-ジメチルカルバモイルベンズィミ

ダゾール、6-(ベンジルカルバモイル)-2-ブチル-1-(2-クロロベンジル)ベン ズイミダゾール、2-ブチル-1-(2-クロロベンジル)-6-モルホリノカルポニルベ ンズイミダゾール、2-ブチル-6-カルパモイル-(2-クロロペンジル)ペンズィミ ダゾール、2-ブチル-1-(2-クロロベンジル)-6-(4-メチルピペラジニル) カル ボニルベンズイミダゾール、2-ブチル-1-(2-クロロベンジル)-6-(メチルカル バモイル) ベンズイミダゾール、6-カルバモイル-1-(2-クロロベンジル)-2-エ チルベンズイミダゾール、6-カルバモイル-1-(2-クロロベンジル)-2-プロピル ベンズイミダゾール、6-カルバモイル-1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロビ ルベンズイミダゾール、2-プチル-5-カルバモイル-1-(2-クロロベンジル)ベン ズイミダゾール、2-ブチル-1-(2-クロロペンジル)-6-(イソプロプルカルポニ ル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-クロロホルミル-2-プロビ ルペンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-(メチルカルバモイル)-2-プロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-(エチルカルバモイル )-2-プロピルペンズイミダゾール、1-(2-クロロペンジル)-6-(イソプロヒル ) カルバモイル-2-プロヒルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル) -6-( **ピペリジノカルボニル)-2-プロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル** )-6-(モルホリノカルボニル)-2-プロビルベンズイミダゾール、1-(2-クロロ ペンジル)-6-(2-モルホリノエチル)カルバモイル-2-プロピルベンズイミダゾ ール、1- (2-クロロベンジル) -6- [4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジニル h ルポニル-2-プロピルペンズイミダゾール、1-(2-クロロペンジル)-2-プロピル -6-(2-ピリジルメチル)カルバモイルベンズイミダゾール及び1-(2-クロロベン ジル)-2-プロピル-6-「4-(4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル ) ブチル] カルバモイルベンズイミダゾールが挙げられる。

この発明のベンズイミダゾール誘導体を治療目的に用いるにあたっては、経口 投与、非経口投与及び外用投与に適した有機もしくは無機固体状もしくは液体賦 形剤のような、医薬として許容される担体と混合し、前記誘導体を有効成分とし て含有する常用の医薬製剤の形として使用される。医薬製剤は錠剤、顆粒、粉剤 、カプセルのような固体状であってもよく、また溶液、懸濁液、シロップ、エマ ルジョン、レモネード等のような液状であってもよい。

必要に応じて上記製剤中に助剤、安定剤、湿潤剤およびその他、乳糖、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、白土、しょ糖、コーンスターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ベクチン、落花生油、オリーブ油、カカオ油、エチレングリコール等のような通常使用される添加剤が含まれていてもよい。

前記誘導体の使用量は患者の年齢、条件および疾患の種類や状態、使用する前記誘導体の種類により変化するが、一般的には経口投与の場合、1~10mg/kgを一日に1~4回投与する。

# 図面の簡単な説明

図1は、化合物(42)から化合物(47)までの化学式を示す図である。

図2は、化合物(48)から化合物(53)までの化学式を示す図である。

図3は、化合物(54)から化合物(59)までの化学式を示す図である。

図4は、化合物(60)から化合物(65)までの化学式を示す図である。

図5は、化合物(66)から化合物(71)までの化学式を示す図である。

図6は、化合物(72)から化合物(77)までの化学式を示す図である。

図7は、化合物(78)から化合物(83)までの化学式を示す図である。

図8は、化合物(84)から化合物(89)までの化学式を示す図である。

図9は、化合物(90)から化合物(95)までの化学式を示す図である。

図10は、化合物(96)から化合物(101)までの化学式を示す図である

図11は、化合物 (102) から化合物 (107) までの化学式を示す図である。

- 図12は、化合物(108)から化合物(113)までの化学式を示す図である。
- 図13は、化合物 (114) から化合物 (119) までの化学式を示す図である。
- 図14は、化合物(120)から化合物(125)までの化学式を示す図である。
- 図15は、化合物(126)から化合物(131)までの化学式を示す図である。
- 図16は、化合物(132)から化合物(137)までの化学式を示す図である。
- 図17は、化合物(138)から化合物(143)までの化学式を示す図である。
- 図18は、化合物(144)から化合物(149)までの化学式を示す図である。
- 図19は、化合物 (150) から化合物 (155) までの化学式を示す図である。
- 図20は、化合物 (156) から化合物 (161) までの化学式を示す図である。
- 図21は、化合物 (162) から化合物 (167) までの化学式を示す図である。
- 図22は、化合物 (168) から化合物 (173) までの化学式を示す図である。
- 図23は、化合物 (174) から化合物 (179) までの化学式を示す図である。
- 図24は、化合物 (180) から化合物 (185) までの化学式を示す図である。

- 図 2 5 は、化合物 (186) から化合物 (191) までの化学式を示す図である。
- 図 2 6 は、化合物 (192) から化合物 (197) までの化学式を示す図である。
- 図27は、化合物(198)から化合物(203)までの化学式を示す図である。
- 図28は、化合物(204)から化合物(209)までの化学式を示す図である。
- 図29は、化合物(210)から化合物(215)までの化学式を示す図である。
- 図30は、化合物(216)から化合物(221)までの化学式を示す図である。
- 図31は、化合物(222)から化合物(227)までの化学式を示す図である。
- 図32は、化合物(228)から化合物(233)までの化学式を示す図である。
- 図33は、化合物(234)から化合物(239)までの化学式を示す図である。
- 図34は、化合物(240)から化合物(245)までの化学式を示す図である。
- 図35は、化合物 (246) から化合物 (251) までの化学式を示す図である。
- 図36は、化合物(252)から化合物(257)までの化学式を示す図である。
- 図37は、化合物 (258) から化合物 (263) までの化学式を示す図である。

図38は、化合物(264)から化合物(269)までの化学式を示す図である。

図39は、化合物 (270) から化合物 (275) までの化学式を示す図である。

図 4 0 は、化合物 (2 7 6) から化合物 (2 8 1) までの化学式を示す図である。

図41は、化合物(282)から化合物(287)までの化学式を示す図である。

図42は、化合物(288)から化合物(293)までの化学式を示す図である。

図43は、化合物(294)から化合物(299)までの化学式を示す図である。

図44は、化合物(300)から化合物(305)までの化学式を示す図である。

図45は、化合物(306)から化合物(311)までの化学式を示す図である。

図46は、化合物(312)から化合物(316)までの化学式を示す図である。

図47は、化合物 (317) から化合物 (322) までの化学式を示す図である。

図48は、化合物 (323) から化合物 (328) までの化学式を示す図である。

図49は、化合物 (329) から化合物 (334) までの化学式を示す図である。

図50は、化合物 (335) から化合物 (340) までの化学式を示す図である。

図51は、化合物(341)から化合物(346)までの化学式を示す図である。

図52は、化合物(347)から化合物(352)までの化学式を示す図である。

図53は、化合物(353)から化合物(358)までの化学式を示す図である。

図54は、化合物 (359) から化合物 (364) までの化学式を示す図である。

図55は、化合物 (365) から化合物 (370) までの化学式を示す図である。

図56は、化合物 (371) から化合物 (376) までの化学式を示す図である。

図57は、化合物 (377) から化合物 (382) までの化学式を示す図である。

図58は、化合物 (383) から化合物 (386) までの化学式を示す図である。

# 本発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明は、これらの実施例に限定されるものではない。

<製造例1;3-[N-(2-プロモベンジル) ブチリルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチルの製造>

3-プチリルアミノー4-ニトロ安息香酸エチル(247mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に水素化ナトリウム(100mg、60%油中懸濁液)を窒素雰囲気中、室温下で数回に分けて添加した。反応懸濁液を同温度で1時間撹拌し、2-プロモベンジルプロマイド(244mg)のN, N-

ジメチルホルムアミド (2m1) 溶液を10分に亘って徐々に滴下した。反応混合物を室温で1時間撹拌した後、氷水中に注いだ。析出した油状物質を塩化メチレンで抽出し、有機溶媒層を水洗、乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーに展開し、25%酢酸エチル/nーへキサンで溶出して黄色油状の3-[N-(2-プロモベンジル)ブチリルアミノー4-ニトロ安息香酸エチル (540mg)を得た。

#### [化合物の物性]

'H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.87 (3H, t, J=8Hz), 1.48 (3H, t, J=8Hz), 1.68 (2H, sextet, J=8Hz), 2.03 (2H, t; J=8Hz), 4.30-4.46 (2H, m), 4.70 (1H, d, J=15Hz), 5.40 (1H, d, J=15Hz), 7.08-7.34 (2H, m), 7.43 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.58 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.66 (1H, d, J=1Hz), 7.96 (1H, d, J=8Hz) 8 .16 (1H, dd, J=1, 8Hz).

〈製造例2;3-[N-(2-クロロベンジル)ベンゾイルアミノ]-4-二 トロ安息香酸エチルの製造>

3-ベンゾイルアミノー4-ニトロ安息香酸エチル (450mg) と2-クロロベンジルプロマイド (243mg) より製造例1と同様の方法で黄色結晶の3-[N-(2-クロロベンジル) ベンゾイルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチル (480mg) を得た。

#### 「化合物の物性」

'H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.35 (3H, t, J=8Hz), 4.35 (2H, q, J=8Hz), 4.76 (1 H, bd, J=15Hz), 5.82 (1H, bd, J=15Hz), 7.10-8.00 (12H, m).

mp : 111-113℃.

3ープチリルアミノー4ーニトロ安息香酸エチル (300mg) と2ーフルオロベンジルプロマイド (243mg) より製造例1と同様の方法で黄色油状の3

-[N-(2-フルオロベンジル) ブチリルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチル (394mg) を得た。

# [化合物の物性]

'H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.85 (3H, t, J=8Hz), 1.40 (3H, t, J=8Hz), 1.65 (2H, sextet, J=8Hz), 1.98 (2H, t, J=8Hz), 4.30-4.45 (2H, m), 4.60 (1H, d, J=10Hz), 5.25 (1H, d, J=10Hz), 6.88 (2H, t, J=8Hz), 7.08 (2H, dd, J=5, 8Hz), 7.24 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.41 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.69 (1H, d, J=1Hz), 7.96 (1H, d, J=8Hz), 8.15 (1H, dd, J=1, 8Hz).

<製造例4;3-[N-(4-フルオロベンジル) ブチリルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチルの製造>

3 ープチリルアミノー4ーニトロ安息香酸エチル (300mg) と4ーフルオロベンジルプロマイド (243mg) より製造例 1 と同様の方法で黄色油状の3ー[Nー(4ーフルオロベンジル) プチリルアミノ] ー4ーニトロ安息香酸エチル (400mg) を得た。

### 【化合物の物性】

'H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.86 (3H, t, J=8Hz), 1.37 (3H, t, J=8Hz), 1.56-1.76 (2H, m), 1.96-2.04 (2H, m), 4.32-4.46 (2H, m), 4.40 (1H, d, J=14Hz), 5. 23(1H, d, J=14Hz), 6.95 (2H, t, J=8Hz), 7.10 (2H, dd, J=5, 8Hz), 7.47 (1H, d, J=1Hz), 7.95 (1H, d, J=8Hz), 8.16 (1H, dd, J=1, 8Hz).

<製造例 5; 3-[N-(2-シアノベンジル) ブチリルアミノ] <math>-4-ニトロ安息香酸エチルの製造>

3ープチリルアミノー4ーニトロ安息香酸エチル (200mg) と2ーシアノベンジルプロマイド (154mg) のN, Nージメチルホルムアミド溶液に炭酸カリウム (296mg) を加え、20℃で3時間撹拌した。反応混合液を酢酸エチルと水に分液し、有機層を水と食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、黄色油状の3ー [Nー (2ーシアノベンジル) ブチ

リルアミノ]-4-二トロ安息香酸エチル(330mg)を得た。

# [化合物の物性]

'H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.86 (3H, t, J=8Hz), 1.49 (3H, t, J=8Hz), 1.67 (2H, sextet, J=8Hz), 2.02 (2H, t, J=8Hz), 4.28-4.52 (2H, m), 4.90 (1H, d, J=15Hz), 5.28 (1H, d, J=15Hz), 7.40 (1H, t, J=8Hz), 7.61 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.70 (1H, d, J=1Hz), 7.74 (1H, dd, J=1, 8Hz), 8.02 (1H, d, J=10Hz), 8.22 (1H, dd, J=1, 10Hz).

#### <製造例6>

製造例5と同様の方法により、下記化合物を製造した。

<製造例6-1; 3-[N-(3-7)] - 4 - 二トロ安息香酸エチル>

# [化合物の物性]

### 黄色油状。

'H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.86 (3H, t, J=7.5Hz), 1.35 (3H, t, J=7.5Hz), 1.68 (2H, m), 2.00 (2H, t, J=7.5Hz), 4.36 (1H, d, J=15Hz), 4.40 (2H, m), 5.31 (1H, d, J=15Hz), 6.85-7.28 (4H, m), 7.60 (1H, d, J=1.5Hz), 7.97 (1H, d, J=10Hz), 8.16 (1H, dd, J=10,1.5Hz).

この化合物はただちに次の工程に使用した。

### 「化合物の物性」

# 黄色油状。

<製造例 6-3; 3-[N-(2,6-ジクロロベンジル) プテリルアミノ] <math>-4-ニトロ安息香酸エチル>

# [化合物の物性]

 $^{1}\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.89 (3H, t, J=7.5Hz), 1.38 (3H, t, J=7.5Hz), 1.70

(2H, m), 2.03 (2H, t, J=7.5Hz), 4.36 (2H, m), 4.96 (1H, d, J=13.5Hz), 5.70(1H, d, J=13.5Hz), 7.10-7.28 (3H, m), 7.49 (1H, d, J=1.5Hz), 8.03 (1H, d, J=7.5Hz), 8.14 (1H, dd, J=7.5 及び 1.5Hz)。

mp : 85−89°C.

<製造例 6-4; 3-[N-(3-メチルベンジル)プロピオニルアミノ] - 4-ニトロ安息香酸エチル>

この化合物はただちに次の工程に使用した。

# [化合物の物性]

#### 黄色油状。

<製造例 6-5; 3-[N-(2-7) (2-7) (2-7) (2-7) (2-7) (3-

# [化合物の物性]

## 黄色油状。

'H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.60-0.71 (2H, m), 0.99-1.14 (3H, m), 1.38 (3H, t, J=7.5Hz), 4.37 (2H, m), 4.62 (1H, d, J=12Hz), 5.30 (1H, d, J=12Hz), 6.92 (1H, t, J=7.5Hz), 7.10 (1H, t, J=7.5Hz), 7.26 (1H, m), 7.42 (1H, t, J=7.5Hz), 7.80 (1H, s), 7.99 (1H, d, J=7.5Hz), 8.14 (1H, dd, J=7.5 及び 2Hz)。

<製造例 6-6; 3-[N-(2-クロロペンジル) シクロプタンカルボニルアミノ] <math>-4-ニトロ安息香酸エチル>

## [化合物の物性]

'H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.37 (3H, t, J=7.5Hz), 1.68-1.87 (4H, m), 2.22-2.58 (2H, m), 2.75-2.94 (1H, m), 4.23-4.46 (2H, m), 4.63 (1H, d, J=15Hz), 5.45 (1H, d, J=15Hz), 7.14-7.24 (3H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.56 (1H, d, J=2Hz), 7.97 (1H, d, J=9Hz), 8.13 (1H, dd, J=9, 2Hz).

<製造例6-7;3-シクロブタンカルポニルアミノー4-ニトロ安息香酸エ

72

チル>

## [化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.43 (3H, t, J=7.5Hz), 1.86-2.19 (2H, m), 2.22-2.54 (4H, m), 3.20-3.41 (1H, m), 4.43 (2H, q, J=7.5Hz), 7.80 (1H, dd, J=10, 2Hz), 8.26 (1H, d, J=10Hz), 9.45 (1H, d, J=2Hz).

mp: 94-96°C.

<製造例7;3ーアセチルアミノー4ーニトロベンズアミドの製造>

窒素雰囲気中氷冷下、3-アセチルアミノー4-二トロ安息香酸(7.00g)のジクロロメタン(50ml)溶液に塩化オキサリル(3.91ml)を滴下、氷冷下で1時間、室温で2時間半撹拌した。反応溶媒を減圧留去した後、テトラヒドロフラン(50ml)に溶解し、窒素雰囲気中氷冷下、アンモニア水(28%)中に滴下した。反応液を1時間撹拌後、水、酢酸エチルを加え、析出した固体を違取(ca.8g)。濾液を分液後、有機層を水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣を得た。析出した固体と残渣を合わせ、熱酢酸エチルで洗浄、滤取する事により、3-アセチルアミノー4-ニトロベンズアミド(4.94g)を得た。

## [化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.08 (3H, s), 7.68 (1H, br s), 7.78 (1H, dd, J=9, 2Hz), 7.94-8.05 (2H, m), 8.23 (1H, brs).

Mass (FAB) : 224.

く製造例 8; 3-[N-(2-クロロベンジル) アセチルアミノ] <math>-4-ニトロベンズアミドの製造>

製造例7と同様な方法で化合物から3-[N-(2-クロロベンジル)アセチルアミノ]-4-ニトロベンズアミドを製造した。

### [化合物の物性]

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d6,  $\delta$ ): 1.86 (3H, s), 4.64 (1H, d, J=15Hz), 5.06 (1H, d,

J=15Hz), 7.22-7.40 (4H, m), 7.73 (1H, br s), 7.84 (1H, d, J=2Hz), 8.03 (1H, dd, J=9, 2Hz), 8.14 (1H, d, J=9Hz), 8.22 (1H, br s).

<製造例9;3-[N-(2-クロロベンジル) アセチルアミノ] -4-ニトロベンズニトリルの製造>

窒素雰囲気中氷冷下、四塩化チタン(1.70ml)のジクロロメタン溶液(4ml)に、1,4ージオキサン(30ml)を滴下後、3ー $[N-(2-\rho D)]$  ロベンジル)アセチルアミノ $[N-(2-\rho D)]$  アセチルアミノ $[N-(2-\rho D)]$  アセチルアミノ $[N-(2-\rho D)]$  を滴下した。15分撹拌後、トリエチルアミン(3.14g)を加え、氷冷下2時間撹拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチル及び水を加えた。分液後、有機層を水で洗浄、硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー $[N-(2-\rho D)]$  にて乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー $[N-(2-\rho D)]$  にてキサンー酢酸エチル(4-1) $[N-(2-\rho D)]$  にてキサンー酢酸エチル(4-1) $[N-(2-\rho D)]$  にてキャンジル)アセチルアミノ $[N-(2-\rho D)]$  にてキャンジル)アセチルアミノ $[N-(2-\rho D)]$  を得た。

# [化合物の物性]

'H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.92 (3H, s), 4.61 (1H, d, J=15Hz), 5.40 (1H, d, J=15Hz), 7.18-7.50 (5H, m), 7.80 (1H, dd, J=9, 2Hz), 8.01 (1H, d, J=9Hz). Mass (FAB): 300.

IR (Nujol) : 2250cm<sup>-1</sup>.

<製造例10; 3-[N-(2-クロロベンジル) アミノ] <math>-4-ニトロベンズニトリルの製造>

3-[N-(2-クロロペンジル)アセチルアミノ]-4-ニトロペンズアミド(850mg)の1,4-ジオキサン(10ml)溶液に、35%塩酸(1ml)を加え4日間加熱還流をした。反応液を減圧留去後、水、クロロホルムの混合液中にあけ分液した。有機層を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー[50ml,クロロホルム]にて精

## [化合物の物性]

'H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 4.65 (2H, d, J=6Hz), 6.93 (1H, dd, J=9, 2Hz), 7.10 (1H, d, J=2Hz), 7.25-7.40 (3H, m), 7.40-7.54 (1H, m), 8.30 (1H, d, J=9Hz), 8.45 (1H, br s).

Mass (FAB) : 258.

IR (Nujol): 2220cm-1.

<製造例11; 4-アミノー3-[N-(2-クロロベンジル) アミノ] ベンズニトリルの製造>

#### [化合物の物性]

'H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 4.39 (2H, d, J=5Hz), 5.57 (1H, t, J=5Hz), 5.69 (2 H, s), 6.46 (1H, d, J=2Hz), 6.61 (1H, d, J=9Hz), 6.88 (1H, dd, J=9, 2Hz), 7.25-7.41 (3H, m), 7.44-7.54 (1H, m).

3-[N-(2-プロモベンジル) ブチリルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチル (390mg) と還元鉄 (210mg) を酢酸 (1ml) とエタノール (2ml) の混液に加えてなる懸濁液を激しく撹拌しながら1時間還流した。反応終了後冷却し、セライトにより濾過した後、濾液を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチ

ルと炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機溶媒層を乾燥した後、溶液を減圧留去すると褐色残渣が得られた。これをフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製すると黄色結晶の1-(2-プロモベンジル)-6-エトキシカルポニル-2-n-プロビルベンズイミダゾール(42)(160 mg)が得られた。

## [化合物(42)の物性]

'H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.04 (3H, t, J=8Hz), 1.40 (3H, t, J=8Hz), 1.78-1.98 (2H, m), 2.34 (2H, t, J=8Hz), 4.38 (2H, q, J=8Hz), 5.45 (2H, s), 6.65 (1H, t, J=8Hz), 7.00 (1H, t, J=8Hz), 7.13 (1H, t, J=8Hz), 7.28 (1H, t, J=8Hz), 7.78 (1H, d, J=10Hz), 7.99 (1H, d, J=10Hz), 8.02 (1H, s).

mp: 134-135°C<sub>c</sub>

**〈実施例2**; 1-(2-シアノベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-nープロビルベンズイミダゾール (43) の合成>

3-[N-(2-シアノベンジル) ブチリルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチル (390mg) より実施例 1 と同様の方法で無色結晶の 1-(2-シアノベンジル) -6-エトキシカルボニル-2-n-プロビルベンズイミダゾール (43) (160mg) を得た。

### [化合物(43)の物性]

'H-NME (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.04 (3H, t, J=8Hz), 1.40 (3H, t, J=8Hz), 1.88 (2H, sextet, J=8Hz), 2.80 (2H, t, J=8Hz), 4.38 (2H, q, J=8Hz), 5.62 (2H, s), 6.57-6.63 (1H, m), 7.38-7.50 (2H, m), 7.78 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.79 (1H, d, J=8Hz), 7.94 (1H, d, J=1Hz), 8.03 (1H, dd, J=1, 8Hz).

## mp: 132-134°C.

**〈実施例3**;  $1-(2-\rho \Box \Box \Box \Box \Box \Box D) - 6-エトキシカルボニルー2-フェニルベンズイミダゾール(44)の合成>$ 

3- [N-(2-クロロペンジル)ペンゾイルアミノ]-4-二トロ安息香酸

[化合物(44)の物性]

'H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.40 (3H, t, J=8Hz), 4.38 (2H, q, J=8Hz), 5.56 (2H, s), 6.72 (H, dd, J=1, 8Hz), 7.18 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.30 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.45-7.55 (4H, m), 7.64 (1H, d, J=1Hz), 7.68 (1H, d, J=1Hz), 7.9 (1H, d, J=10Hz), 7.95 (1H, s), 8.08 (1H, dd, J=1, 8Hz).

mp : 140 - 142°C.

く実施例4; 6-xトキシカルポニル-1-(2-7)ルオロベンジル) -2- n-7ロビルベンズイミダゾール (45) の合成>

[化合物(45)の物性]

'H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.04 (3H, t, J=8Hz), 1.40 (3H, t, J=8Hz), 1.78-1.98 (2H, m), 2.34 (2H, t, J=8Hz), 4.38 (2H, q, J=8Hz), 5.45 (2H, s), 6.65 (1H, t, J=8Hz), 7.00 1H, t, J=8Hz), 7.13 (1H, t, J=8Hz), 7.28 (1H, t, J=8Hz), 7.78 (1H, d, J=10Hz), 7.99 (1H, d, J=10Hz), 8.02 (1H, s).

mp: 134-135°C.

<実施例5; 6-xトキシカルポニル-1-(4-7)ルオロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール (4.6)の合成>

3-[N-(4-7)ルオロベンジル) ブチリルアミノ]-4-2トロ安息香酸エチル (400 mg) より実施例 1 と同様の方法で無色結晶の6-xトキシカルボニル-1-(4-7)ルオロベンジル) -2-n-プロビルベンズイミダゾール

(46) (160mg) を得た。

[化合物(46)の物性]

'H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.04 (3H, t, J=8Hz), 1.40 (3H, t, J=8Hz), 1.88 (2H, sextet, J=8Hz), 2.82 (2H, t, J=8Hz), 4.38 (2H, q, J=8Hz), 5.38 (2H, s), 7.00 (4H, d, J=7Hz), 7.77 (1H, d, J=8Hz), 7.98 (1H, d, J=1Hz), 8.00 (1H, dd, J=1, 8Hz),

mp: 134-135°C.

<実施例6>

実施例1と同様の方法で以下の化合物を合成した。

<実施例 6-1; 6-xトキシカルボニル-2-n-プロビル-1-(2-i)リジルメチル) ベンズイミダゾール (47) >

[化合物(47)の物性]

'H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.03 (3H, t, J=7.5Hz), 1.39 (3H, t, J=7.5Hz), 1.89 (2H, m), 2.86 (2H, t, J=7.5Hz), 4.38 (2H, q, J=7.5Hz), 5.50 (2H, s), 6.7 2 (1H, d, J=7.5Hz), 7.24 (1H, m), 7.58 (1H, dt, J=7.5,1.5Hz), 7.79 (1H, d, J=7.5Hz), 7.96-8.02 (2H, m), 8.60 (1H, d, J=4Hz).

mp: 84-85°C.

<実施例 6-2; 6-xトキシカルボニル-1-(3-7)ルオロペンジル) -2-n-プロピルペンズイミダゾール (48) >

[化合物(48)の物性]

「H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, る): 1.04 (3H, t, J=7.5Hz), 1.39 (3H, t, J=7.5Hz), 1.90 (2H, m), 2.81 (2H, t, J=7.5Hz), 4.39 (2H, q, J=7.5Hz), 5.39 (2H, s), 6.7 0-6.84 (2H, m), 7.00 (1H, dt, J=8.5 及び 1.5Hz), 7.78 (1H, d, J=8.5Hz), 7.96 (1H, s), 8.00 (1H, d, J=8.5Hz)。

mp: 142-146°C.

ルー2-n-プロビルベンズイミダゾール(49)>

[化合物(49)の物性]

'H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.03 (3H, t, J=7.5Hz), 1.38 (3H, t, J=7.5Hz), 1.88 (2H, m), 2.93 (2H, t, J=7.5Hz), 4.34 (2H, q, J=7.5Hz), 5.61 (2H, s), 7.2 6 (1H, d, J=7.5Hz), 7.39 (2H, d, J=7.5Hz), 7.68 (1H, d, J=7.5Hz), 7.84 (1H, d, J=1.5Hz), 7.91 (2H, d, J=7.5Hz).

mp: 153-156°C.

[化合物(50)の物性]

無色固体。

'H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.02 (3H, t, J=7.5Hz), 1.41 (3H, t, J=7.5Hz), 1.89 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.82 (2H, t, J=7.5Hz), 4.38 (2H, q, J=7.5Hz), 5.3 5 (2H, s), 6.79-6.86 (2H, m), 7.09 (1H, d, J=7.5Hz), 7.20 (1H, t, J=7.5Hz), 7.76 (1H, d, J=7.5Hz), 7.95-8.02 (2H, m).

**〈実施例**6-5; 2-シクロプロピルー6-xトキシカルポニルー1-(2-7)フルオロペンジル) ベンズイミダゾール (51) >

[化合物 (51) の物性]

'H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.10 (2H, m), 1.27 (2H, m), 1.40 (3H, t, J=7.5Hz), 1.95 (1H, m), 4.37 (2H, q, J=7.5Hz), 5.56 (2H, s), 6.77 (1H, t, J=7.5Hz), 7.03 (1H, t, J=7.5Hz), 7.13 (1H, t, J=7.5Hz), 7.29 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=7.5Hz), 7.96 (1H, d, J=7.5Hz), 8.02 (1H, d, J=2Hz).

mp: 122-126℃.

[化合物(52)の物性]

'H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.04-1.24 (2H, m), 1.24-1.39 (2H, m), 1.83-2.01 (1H, m), 5.58 (2H, s), 6.54 (1H, d, J=9Hz), 7.16 (1H, td, J=9, 2Hz), 7.22-7.38 (1H, m), 7.43-7.56 (3H, m), 7.74 (1H, dd, J=9, 2Hz).

Mass (FAB) : 308 (M+1).

IR (Nujol): 2210cm<sup>-1</sup>.

<実施例6-7; 1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプチルー<math>6-xトキシカルボニルベンズイミダゾール (53) >

[化合物(53)の物性]

'H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.38 (3H, t, J=7.5Hz), 1.90-2.21 (2H, m), 2.21-2.24 (2H, m), 2.46-2.70 (2H, m), 3.52-3.73 (1H, m), 4.37 (2H, q, J=7.5Hz), 5.39 (2H, s), 6.34 (1H, dd, J=9, 2Hz), 7.06 (1H, td, J=9, 2Hz), 7.23 (1H, td, J=9, 2Hz), 7.46 (1H, dd, J=9, 2Hz), 7.83 (1H, d, J=9Hz), 7.92 (1H, d, J=2Hz), 8.01 (1H, dd, J=9, 2Hz).

mp: 111-113°C.

[化合物(54)の物性]

'H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.87 (3H, t, J=7.5Hz), 1.22-1.47 (7H, m), 1.74-1.93 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=7.5Hz), 4.37 (2H, q, J=7.5Hz), 5.47 (2H, s), 6. 39 (1H, dd, J=9, 2Hz), 7.08 (1H, td, J=9, 2Hz), 7.19-7.33 (1H, m), 7.48 (1H, dd, J=9, 2Hz), 7.79 (1H, d, J=9Hz), 7.94 (1H, d, J=2Hz), 8.00 (1H, dd, J=9, 2Hz)<sub>0</sub>

**〈実施例**7;5ーカルボキシー1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール(55)>

 $1-(2-\rho \Box \Box \alpha ) -5-x$ トキシカルポニルー2-n-7ロビルベンズイミダゾール(2.8g)に $x \neq 0$  (2.8g) に $x \neq$ 

リウム水溶液(10.4g)を加え、4時間加熱遺流した。反応液を冷却した後、10%塩酸でpH6に調製した。結晶を集め、水洗し、減圧乾燥することにより、無色固体の5-カルボキシー1-(2-クロロベンジル)-2-nープロピルベンズイミダゾール(55)(2.46g)を得た。

# [化合物(55)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.93 (3H, t, J=7.5Hz), 1.75 (2H, m), 2.79 (2H, t, J=7.5Hz), 5.61 (2H, s), 6.49 (1H, d, J=7.5Hz), 7.21 (1H, t, J=7.5Hz), 7.33 (1H, t, J=7.5Hz), 7.46 (1H, d, J=7.5Hz), 7.56 (1H, d, J=7.5Hz), 7.8 0 (1H, d, J=7.5Hz), 8.20 (1H, s).

#### く実施例8>

実施例7と同様の方法で以下の化合物を合成した。

く実施例8-1;6-カルボキシ-1-(3-メチルベンジル)-2-n-プロビルベンズイミダゾール(56)>

[化合物(56)の物性]

### 無色固体。

'H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.97 (3H, t, J=7.5Hz), 1.78 (2H, m), 2.23 (3H, s), 3.86 (2H, q, J=7.5Hz), 5.53 (2H, s), 6.80 (1H, d, J=7.5Hz), 6.91 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=7.5Hz), 7.21 (1H, t, J=7.5Hz), 7.65 (1H, d, J=7.5Hz), 7.79 (1H, d, J=7.5Hz), 8.04 (1H, s).

## [化合物(57)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.84 (3H, t, J=7.5Hz), 1.34 (2H, m), 1.71 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=7.5Hz), 5.89 (2H, s), 6.03 (1H, d, J=7.5Hz), 7.13 (1H, t, J=7.5Hz), 7.27 (2H, t, J=7.5Hz), 7.48 (1H, d, J=7.5Hz), 7.63 (1H, d, J=7.5Hz), 7.87 (1H, d, J=7.5Hz).

<実施例8-3; 6-カルボキシー2-シクロプロピルー1-(2-フルオロペンジル) ペンズイミダゾール(58) >

[化合物(58)の物性]

'H-NMR (DMSO-d6, δ): 1.04-1.19 (4H, m), 2.37 (1H, m), 5.79 (2H, s), 7. 00 (1H, t, J=7.5Hz), 7.15 (1H, t, J=7.5Hz), 7.27 (1H, t, J=10.5Hz), 7.37 (1H, m), 7.60 (1H, d, J=7.5Hz), 7.82 (1H, d, J=7.5Hz), 8.11 (1H, s). mp: 224-229°C.

<実施例8-4; 2-n-プチルー<math>6-カルボキシー1-(2-フルオロベンジル) ペンズイミダゾール (59) >

[化合物(59)の物性]

'H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.87 (3H, t, J=7.5Hz), 1.26-1.48 (2H, m), 1.60-1.80 (2H, m), 2.90 (2H, t, J=7.5Hz), 5.63 (2H, s), 6.89 (1H, td, J=9, 2Hz), 7.13 (1H, td, J=9, 2Hz), 7.20-7.44 (2H, m), 7.64 (1H, d, J=9Hz), 7.80 (1H, dd, J=9, 2Hz), 8.08 (1H, d, J=2Hz).

mp: 216-219°C.

<実施例9;1-(2-クロロペンジル)-6-クロロカルボニル-2-シクロプロピルペンズイミダゾール塩酸塩(60)の合成>

6ーカルボキシー1ー(2ークロロベンジル)-2ーシクロプロビルベンズイミダゾール(390mg)を、N,Nージメチルホルムアミド(1滴)を含む塩化メチレン(10ml)に加えて調製された懸濁液に、室温下、数分を要して塩化オキサリル(0.208ml)を滴下した。同温度で2時間撹拌した後、混合物を減圧濃縮した。残留物にイソプロビルエーテルを加えて粉末化すると1ー(2ークロロベンジル)-6ークロロカルボニル-2ーシクロプロビルベンズイミダゾール塩酸塩(60)(450mg)を白色粉末として得た。本品は不安定であるので精製することなく次の工程の原料物質として用いた。

<実施例10; 1-(2-クロロベンジル)-6-(4-ジメテルアミノフェ

ニルメチルカルパモイル) -2-n-プロピルペンズイミダゾール (61) の合成>

6-カルボキシー1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロビルベンズイミダゾール(400mg)をN,N-ジメチルホルムアミドを1滴加えた塩化メチレン(3m1)に溶解した。この溶液に塩化オキサリル(28mg)を5℃で加えた。得られた溶液を室温で1時間撹拌した後、減圧濃縮した。残留物を塩化メチレン(3m1)に溶解し、4-ジメチルアミノベンジルアミン塩酸塩(271mg)とトリエチルアミン(1m1)を塩化メチレン(10m1)に加えて調製しておいた混液中に室温下で加えた。得られた反応混合物を同温度で1時間撹拌し、水洗・乾燥後減圧濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィーで展開・精製し、1-(2-クロロベンジル)-6-(4-ジメチルアミノフェニルメチルカルパモイル)-2-n-プロビルベンズイミダゾール(61)(215mg)を得た。

[化合物 (61) の物性]

#### 無色結晶。

'H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.01 (3H, t, J=7Hz), 1.88 (2H, sextet, J=7Hz), 2.76 (2H, t, J=7Hz), 2.95 (6H, s), 4.50 (2H, d, J=5Hz), 5.45 (2H, s), 6.32 (1H, d, J=5Hz), 6.36 (1H, d, J=7Hz), 6.72 (2H, d, J=10Hz), 7.07 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.20-7.25 (3H, m), 7.46 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.58 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.76 (1H, d, J=8Hz), 7.82 (1H, d, J=1Hz)<sub>c</sub>

mp: 155-156°C.

く実施例 11; 1-(2-クロロベンジル)-6-モルホリノカルバモイルー <math>2-n-プロピルベンズイミダゾール (62) の合成>

6-カルポキシー1-(2-クロロベンジル)-2-nープロピルベンズイミダゾール(200mg)と4-アミノモルホリン(124mg)より実施例10と同様の方法で1-(2-クロロベンジル)-6-モルホリノカルバモイル-2

-n-プロビルペンズイミダゾール(62)(205mg)を得た。 [化合物(62)の物性]

### 無色結晶。

'H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.03 (3H, t, J=8Hz), 1.88 (2H, sextet, J=8Hz), 2.62 (4H, bs), 2.72 (2H, t, J=8Hz), 3.85 (4H, bs), 5.42 (2H, s), 6.42 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.08 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.20-7.28 (3H, m), 7.47 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.78 (1H, dd, J=1, 8Hz).

mp: 195-197°C.

〈実施例12;1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-チォモルホリノカルボニルベンズイミダゾール(63)の合成>

6-カルポキシー1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロビルベンズィミダゾール(200mg)とチオモルホリン(125mg)より実施例10と同様の方法で1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロビル-6-チオモルホリノカルボニルペンズイミダゾール(63)(160mg)を得た。

[化合物(63)の物性]

#### 無色結晶。

'H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.03 (3H, t, J=8Hz), 1.88 (2H, sextet, J=8Hz), 2.78 (2H, t, J=8Hz), 2.96 (4H, bt, J=5Hz), 3.88 (4H, bt, J=5Hz), 5.46 (2H, s), 6.34 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.08 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.26 (2H, dt, J=1, 8Hz), 7.47 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.58 (1H, bd, J=8Hz), 7.76 (1H, s), 7.78 (1H, d, J=8Hz).

mp: 160-162°C.

<実施例13; 2-n-ブチル-1-(2-クロロベンジル)-6-[(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズィミダゾール (64) の合成>

6-カルポキシー2-nープチルー1-(2-クロロベンジル) ベンズィミダゾール (200mg) と2-アミノメチルビリジン (126mg) より実施例 1

;

0と同様の方法で2-n-プチルー1-(2-クロロベンジル)-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール(64)(230mg)を得た。

[化合物(64)の物性]

#### 無色結晶。

'H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.92 (3H, t, J=8Hz), 1.42 (2H, sextet, J=8Hz), 1.82 (2H, quintet, J=8Hz), 2.82 (2H, t, J=8Hz), 4.76 (1H, d, J=5Hz), 5.46 (2H, s), 6.38 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.08 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.18-7.26 (2H, m), 7.32 (1H, d, J=8Hz), 7.46 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.62 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.72 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.82 (1H, d, J=8Hz), 7.88 (1H, d, J=1Hz), 8.56 (1H, dd, J=1, 8Hz).

mp: 175-176°C.

[化合物(65)の物性]

#### 無色結晶。

'H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.84 (3H, t, J=8Hz), 1.35 (2H, sextet, J=8Hz), 1.68 (2H, quintet, J=8Hz), 2.78 (2H, t, J=8Hz), 5.58 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.25 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.28 (1H, bs), 7.35 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.42 (1H, d, J=10Hz), 7.56 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.74 (1H, dd, J=1, 10Hz), 7.96 (1H, bs), 8.20 (1H, d, J=1Hz).

mp: 195-198°C.

<実施例15; 1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピル-6-モルホリノカルポニルベンズイミダゾール(66)の合成>

塩化メチレン(10ml)にモルホリン(298mg、30%メタノール溶液)を加えて翻製した溶液に、室温下1-(2-クロロベンジル)-6-クロロカルポニル-2-シクロプロピルベンズイミダゾール塩酸塩(140mg)を加えた。反応混合物を同温で1時間撹拌した後、水洗・乾燥し減圧濃縮した。残渣をエーテルで再結晶して1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピル-6-モルホリノカルポニルベンズイミダゾール(66)(20mg)を得た。

[化合物(66)の物性]

#### 無色結晶。

'H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.04-1.12 (2H, m), 1.25-1.32 (2H, m), 1.82-1.96 (1H, m), 3.68 (8H, bs), 5.56 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.13 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.22-7.29 (2H, m), 7.30 (1H, d, J=1Hz), 7.46 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.77 (1H, d, J=8Hz),

mp : 193-195℃.

〈実施例16; 1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピル-<math>6-[(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (67) の合成>

[化合物(67)の物性]

## 無色結晶。

'H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.02-1.13 (2H, m), 1.24-1.32 (2H, m), 1.82-1.95 (1H, m), 4.76 (2H, d, J=5Hz), 5.59 (2H, s), 7.11 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.20-7

.26 (2H, m), 7.34 (1H, d, J=8Hz), 7.46 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.60 (1H, t, J=5Hz), 7.66 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.73 (1H, s), 7.88 (1H, s).

mp: 134-135°C.

#### く実施例17>

実施例15と同様の方法により以下の化合物を合成した。

<実施例17-1; 1-(2-クロロペンジル)-2-シクロプロピルー<math>6-(2-ピリジルカルバモイル) ペンズイミダゾール (68)>

# [化合物(68)の物性]

'H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, る): 1.16 (2H, m), 1.32 (2H, m), 1.92 (1H, m), 5.61 (2H, s), 6.57 (1H, d, J=7.5 及び 1.5Hz), 7.15 (1H, dt, J=7.5 及び 1.5Hz), 7.22-7.31 (2H, m), 7.48 (1H, dd, J=7.5 及び 1.5Hz), 7.77 (1H, d, J=9Hz), 8.05 (2H, m)。

mp: 206-209°C.

'H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.92 (3H, t, J=7.5Hz), 1.65-1.99 (5H, m), 2.25 (1 H, m), 2.77 (2H, t, J=7.5Hz), 3.50 (2H, m), 4.40 (1H, m), 5.52 (2H, s), 6.53 (1H, d, J=7.5Hz), 7.21-7.71 (6H, m).

mp: 96°C.

'H-NME (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.90-2.21 (2H, m), 2.25-2.37 (2H, m), 2.40-2.65 (2H, m), 3.64 (1H, m), 4.76 (2H, d, J=5Hz), 5.39 (2H, s), 6.33 (1H, d, J=7.5Hz), 7.05 (1H, t, J=7.5Hz), 7.16-7.26 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=7.5Hz), 7

.46 (1H, d, J=7.5Hz), 7.69-7.76 (3H, m), 7.73 (1H, d, J=7.5Hz), 7.86 (1H, s), 8.55 (1H, d, J=5Hz).

mp: 183-185°C.

<実施例17-4; (1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-5-[(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール <math>(71) >[化合物 (71) の物性]

"H-NMR (CDCl<sub>1</sub>, る): 1.03 (3H, t, J=7.5Hz), 1.90 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=7.5Hz), 4.80 (2H, d, J=5Hz), 5.44 (2H, s), 6.40 (1H, d, J=7.5Hz), 7.09 (1H, t, J=7.5Hz), 7.21-7.27 (3H, m), 7.34 (1H, d, J=7.5Hz), 7.47 (1H, d, J=7.5Hz), 7.64-7.72 (2H, m), 7.83 (1H, dd, J=7.5 及び 2Hz), 8.30 (1H, d, J=2Hz), 8.56 (1H, d, J=5Hz)。

mp : 115-116℃.

<実施例17-5; 1-(2-クロロベンジル)-6-[N-メチル-N-(2-ビリジルメチル) カルバモイル]-2-n-プロビルベンズィミダゾール (72) >

[化合物(72)の物性]

'H-NME (DMSO-d6, δ): 1.03 (3H, t, J=7.5Hz), 1.87 (2H, m), 2.79 (2H, t, J=7.5Hz), 3.05 (3H, brs), 4.60 (1H, brs), 4.87 (1H, brs), 5.40 (2H, d, J=未知), 6.38 (1H, d, J=未知), 7.05 (1H, brs), 7.20 (3H, m), 7.35-7.49 (3H, m), 7.60-7.81 (2H, m), 8.54 (1H, brs).

mp: 99°C.

[化合物(73)の物性]

'H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.01 (3H, t, J=7.5Hz), 1.88 (2H, m), 2.78 (2H, t, J=7.5Hz), 4.54 (2H, d, J=5Hz), 5.45 (2H, s), 5.95 (2H, s), 6.36 (1H, d, J=7.5Hz)

=7.5Hz), 6.44 (1H, t, J=5Hz), 6.75-6.85 (3H, m), 7.08 (1H, t, J=7.5Hz), 7.23 (1H, t, J=7.5Hz), 7.45 (1H, d, J=7.5Hz), 7.67 (1H, dd, J=7.5 , 2Hz), 7.78 (1H, d, J=7.5Hz), 7.83 (1H, s).

mp: 131-134°C.

mp : 168℃.

## [化合物(74)の物性]

'H-NMR (CDCl<sub>2</sub>, る): 1.03 (3H, t, J=7.5Hz), 1.90 (2H, m), 2.81 (2H, t, J=7.5Hz), 5.47 (2H, s), 6.40 (1H, d, J=7.5Hz), 7.06-7.18 (2H, m), 7.26 (1H, t, J=7.5Hz), 7.35 (2H, t, J=7.5Hz), 7.48 (1H, d, J=7.5Hz), 7.64 (2H, d, J=7.5Hz), 7.72 (1H, dd, J=7.5 及び 2Hz), 7.85-7.95 (3H, m)。

〈実施例17-8;1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルー6-[(4-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (75)>
[化合物 (75) の物性]

'H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.93 (3H, t, J=7.5Hz), 1.76 (2H, m), 2.78 (2H, t, J=7.5Hz), 4.49 (2H, d, J=5Hz), 6.42 (1H, d, J=7.5Hz), 7.22 (1H, t, J=7.5Hz), 7.27 (2H, d, J=7.5Hz), 7.34 (1H, t, J=7.5Hz), 7.57 (1H, d, J=7.5Hz), 7.69 (1H, d, J=7.5Hz), 7.80 (1H, d, J=7.5Hz), 7.97 (1H, s), 8.48 (2H, d, J=7.5Hz), 9.03 (1H, t, J=5Hz).

#### mp: 170-173°C.

(実施例17-9;1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロビル-6-[(3-ビリジルメチル) カルパモイル] ベンズイミダゾール (76)>
[化合物 (76) の物性]

'H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.95 (3H, t, J=7.5Hz), 1.76 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=7.5Hz), 4.50 (2H, d, J=5Hz), 5.60 (2H, s), 6.42 (1H, d, J=7.5Hz), 7.2

3 (1H, t, J=7.5Hz), 7.30-7.58 (2H, m), 7.57 (1H, d, J=7.5Hz), 7.67-7.74 (2H, m), 7.75 (1H, d, J=7.5Hz), 7.97 (1H, s), 8.46 (1H, d, J=5Hz), 8.56 (1H, s), 9.0 (1H, t, J=5Hz).

mp: 193-195°C.

<実施例17-10; 1-(2-クロロベンジル)-6-[N-メチル-N-(2-ピリジル) カルバモイル]-2-n-プロピルベンズイミダゾール (77) >

[化合物(77)の物性]

'H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.90 (3H, t, J=7.5Hz), 1.70 (2H, m), 2.73 (2H, t, J=7.5Hz), 3.40 (3H, s), 5.42 (2H, s), 6.23 (1H, d, J=7.5Hz), 6.91 (1H, d, J=7.5Hz), 6.98 (1H, m), 7.15-7.25 (3H, m), 7.36 (1H, t, J=7.5Hz), 7.4 6-7.57 (3H, m), 8.23 (1H, m).

mp: 143-146°C.

<実施例17-11; 1-(2-クロロベンジル)-6-(ホモヒベリジノカルボニル)-2-n-プロビルベンズイミダゾール (78)>

[化合物(78)の物件]

'H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.03 (3H, t, J=7.5Hz), 1.46-1.94 (10H, m), 2.80 (2H, t, J=7.5Hz), 3.32 (2H, brs), 3.64 (2H, t, J=7.5Hz), 5.41 (2H, s), 6.42 (1H, d, J=7.5Hz), 7.07 (1H, t, J=7.5Hz), 7.19-7.29 (3H, m), 7.45 (1H, d, J=7.5Hz), 7.76 (1H, d, J=7.5Hz)<sub>ο</sub>

mp: 136-137°C.

<実施例17-12; 1-(3-メチルベンジル)-2-n-プロビル-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール(79)>[化合物(79)の物性]

'H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.02 (3H, t, J=7.5Hz), 1.88 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.81 (2H, t, J=7.5Hz), 4.76 (2H, d, J=5Hz), 5.36 (2H, s), 6.78-6.84 (2H,

m), 7.07 (1H, d, J=7.5Hz), 7.13-7.22 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=7.5Hz), 7.57-7.72 (2H, m), 7.78 (1H, d, J=7.5Hz), 7.94 (1H, s), 8.55 (1H, d, J=5Hz),

mp: 129-131°C.

〈実施例 17-13; 2-n-ブチル-1-(2-フルオロベンジル)-6-[N-メチル-N-(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズィミダゾール (80) >

[化合物(80)の物性]

'H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.92 (3H, t, J=7.5Hz), 1.45 (2H, m), 1.83 (2H, m), 2.86 (2H, t, J=7.5Hz), 3.06 (3H, brs), 4.61 (1H, brs), 4.86 (1H, brs), 5.37 (2H, brd), 6.62 (1H, brd), 6.97 (1H, brs), 7.07-7.85 (8H, m), 8.57 (1H, d, J=5Hz),

mp : 97-100°C₀

く実施例17-14; 1-(2-クロロベンジル)-2-エチル-6-[(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (81) >

[化合物(81)の物性]

'H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, る): 1.43 (3H, t, J=7.5Hz), 2.84 (2H, q, J=7.5Hz), 4.76 (2H, d, J=5Hz), 5.45 (2H, s), 6.37 (1H, d, J=7.5Hz), 7.07 (1H, t, J=7.5Hz), 7.19-7.28 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=7.5Hz), 7.45 (1H, dd, J=7.5 及び 2 Hz), 7.62-7.75 (3H, m), 7.82 (1H, d, J=7.5Hz), 7.89 (1H, d, J=2Hz), 8.55 (1H, d, J=5Hz)。

mp: 167-168℃.

く実施例17-15; 2-n-プチル-1-(2-クロロベンジル)-7-[(2-ヒリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール(82)>

[化合物(82)の物性]

 $^{1}H-NMR$  (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.93 (3H, t, J=7.5Hz), 1.42 (2H, m), 1.83 (2H, m),

2.81 (2H, t, J=7.5Hz), 4.44 (2H, d, J=5Hz), 5.70 (2H, s), 6.13 (1H, dd, J=7.5 及び 2Hz), 6.85-6.97 (3H, m), 7.12-7.28 (4H, m), 7.34 (1H, d, J=7.5Hz), 7.62 (1H, dt, J=7.5 及び 2Hz), 7.88 (1H, d, J=7.5Hz), 8.40 (1H, d, J=5Hz)。

mp: 112-114°C.

、[化合物(83)の物性]

'H-NMR (DMSO-d6, る): 1.05 (4H, m), 2.27 (1H, m), 4.38 (2H, d, J=5Hz), 5.71 (2H, s), 5.98 (2H, s), 6.73-6.91 (4H, m), 7.14 (1H, t, J=7.5Hz), 7.27 (1H, t, J=7.5Hz), 7.36 (1H, m), 7.55 (1H, d, J=7.5Hz), 7.73 (1H, dd, J=7.5 及び 2Hz), 8.04 (1H, s), 8.87 (1H, t, J=5Hz)。

mp: 170-173°C.

[化合物(84)の物性]

「H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, る): 1.42 (3H, t, J=7.5Hz), 2.82 (2H, q, J=7.5Hz), 4.81 (2H, d, J=7.5Hz), 5.43 (2H, s), 6.31 (1H, d, J=7.5Hz), 7.06 (1H, t, J=7.5Hz), 7.20-7.31 (3H, m), 7.44 (1H, d, J=7.5Hz), 7.52 (1H, dd, J=7.5 及び 2Hz), 7.65 (1H, dd, J=7.5 及び 2Hz), 7.77-7.83 (2H, m), 7.96 (1H, t, J=7.5Hz), 8.23 (1H, dd, J=7.5 及び 2Hz)。

mp: 204-207°C.

mp: 154-155°C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, る): 0.92 (3H, t, J=7.5Hz), 1.38-1.49 (2H, m), 1.77-1.88 (2H, m), 2.86 (2H, t, J=7.5Hz), 4.78 (2H, d, J=5Hz), 5.46 (2H, s), 6.67 (1H, t, J=9Hz), 7.00 (1H, t, J=9Hz), 7.13 (1H, t, J=9Hz), 7.19-7.31 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=9Hz), 7.60 (1H, br ピーク), 7.65-7.74 (2H, m), 7.79 (1H, d, J=9Hz), 7.97 (1H, d, J=2Hz), 8.58 (1H, d, J=5Hz)。

く実施例 18; 6-t-プトキシカルポニルアミノ-1-(2-クロロベンジル)-2-<math>n-プロビルベンズイミダゾール(86)の合成>

6-カルボキシー1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロビルベンズィミダゾール(200mg)をtーブチルアルコール(5m1)に懸濁し、ジフェニルフォスフォリルアジド(0.19m1)とジイソプロビルエチルアミン(0.21m1)を室温で加えた。反応混合物を4時間還流した後、酢酸エチルと水に分液し、有機層を水洗・乾燥後減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィにより酢酸エチル/ヘキサン(1:10-1:3)を用いて展開・精製し、さらに酢酸エチル/ヘキサンより再結晶して6-t-ブトキシカルボニルアミノー1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロビルベンズイミダゾール(86)(165mg)を得た。

[化合物(86)の物性]

#### 無色結晶。

'H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.98 (3H, t, J=8Hz), 1.50 (9H, s), 1.86 (2H, sextet, J=8Hz), 2.72 (2H, t, J=8Hz), 5.38 (2H, s), 6.40 (1H, dd, J=1, 8Hz), 6.95 (1H, dd, J=1, 10Hz), 7.08 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.24 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.28 (1H, d, J=1Hz), 7.45 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.66 (1H, d, J=10Hz), mp: 166-168°C.

く実施例19; 1-(2-クロロベンジル)-6-シアノ-2-n-プロヒルベンズイミダゾール(87)の合成>

6 ーカルバモイルー1ー(2 ークロロベンジル) - 2 ー n ー プロビルベンズイミダゾール(200 mg)のテトラヒドロフラン溶液(4 ml)に四塩化チタンの1モル濃度のジクロロメタン溶液(0.14 ml)とトリエチルアミン(0.36 ml)を0℃で加え、20℃で2時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルと水に分液し、有機層を水洗・乾燥後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィにより酢酸エチル/ヘキサン(1:10-1:3)を用いて展開・精製し、さらに酢酸エチル/ヘキサンより再結晶して、1ー(2 ークロロベンジル) - 6 ーシアノー2-n-プロビルベンズイミダゾール(87)(140 mg)を得た

## [化合物(87)の物性]

#### 無色結晶。

'H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.05 (3H, t, J=8Hz), 1.90 (2H, sextet, J=8Hz), 2.85 (2H, t, J=8Hz), 5.45 (2H, s), 6.42 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.15 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.28 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.48 (1H, s), 7.50 (1H, d, J=10Hz), 7.54 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.85 (1H, d, J=10Hz),

mp: 124-126°C.

**〈実施例20;1**-(2-クロロベンジル) - 6-メシルアミノ-2-n-アロビルベンズイミダゾール (88) の合成>

1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール(150 mg)とトリエチルアミン(61mg)を塩化メチレン(3ml)に溶解し、室温でメタンスルホニルクロライド(70mg)を加え1時間撹拌後、希塩酸で洗浄し、水洗後乾燥し、減圧留去した。残渣固体をエーテルで濾取し1-(2-クロロベンジル)-6-メシルアミノ-2-n-プロピルベンズイミダゾール(88)(124mg)を得た。

## [化合物(88)の物性]

'H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD, δ): 0.94 (3H, t, J=7.5Hz), 1.76 (2H, m), 2.71 (2H

, t, J=7.5Hz), 2.81 (3H, s), 5.36 (2H, s), 6.40 (1H, d, J=7.5Hz), 6.98-7 .22 (4H, m), 7.40 (1H, d, J=7.5Hz), 7.59 (1H, d, J=7.5Hz). mp: 191-193°C.

6-アミノ-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール (150mg) とトリエチルアミン (61mg) の塩化メチレン (3m1) 溶液に無水酢酸 (62mg) を、室温で加え1時間撹拌し水洗後、乾燥した後減圧留去した。残渣をエーテルで結晶化し<math>6-アセチルアミノ-1-(2-クロロベンジル) -2-n-プロピルベンズイミダゾール (89) (143mg) を得た。

## [化合物(89)の物性]

'H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.00 (3H, t, J=7.5Hz), 1.86 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.73 (2H, t, J=7.5Hz), 5.39 (2H, s), 6.43 (1H, d, J=7.5Hz), 6.98-7.11 (2H, m), 7.22 (1H, t, J=7.5Hz), 7.45 (1H, d, J=7.5Hz), 7.59 (1H, brs), 7.68 (1H, d, J=7.5Hz), 7.84 (1H, d, J=1.5Hz).

## mp: 180-182°C.

〈実施例22; 6-アミノー1-(2-クロロペンジル)-2-n-プロピルペンズイミダゾール(90)の合成>

塩化メチレン(10ml)、トリフルオロ酢酸(1ml)の混合溶媒に6-tープトキシカルボニルアミノー1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール(700mg)を溶かし、室温下、5時間撹拌した。反応液に少量の塩化メチレンを加え、炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後、留去する。残渣をノルマルヘキサンとエーテルの混合溶媒より結晶化して6-アミノー1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール(90)(455mg)を得た。

## [化合物(90)の物性]

'H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, る): 1.01 (3H, t, J=7.5Hz), 1.86 (2H, m), 2.73 (2H, t, J=7.5Hz), 5.30 (2H, s), 6.41 (1H, d, J=1.5Hz), 6.48 (1H, d, J=7.5Hz), 6.66 (1H, dd, J=7.5 及び 1.5Hz), 7.10 (1H, t, J=7.5Hz), 7.25 (1H, t, J=7.5Hz), 7.46 (1H, d, J=7.5Hz), 7.57 (1H, d, J=7.5Hz)。

mp : 121-122℃.

## [化合物 (91) の物性]

'H-NME (DMSO-d6, る): 0.93 (3H, t, J=7.5Hz), 1.72 (2H, m), 2.73 (2H, t, J=7.5Hz), 5.43 (2H, s), 5.73 (2H, s), 6.42 (1H, dd, J=7.5 及び 1.5Hz), 7.05 (1H, dd, J=7.5 及び 1.5Hz), 7.22 (1H, dt, J=7.5 及び 1.5Hz), 7.33 (1H, dt, J=7.5 及び 1.5Hz), 7.45 (1H, d, J=7.5 及び 1.5Hz), 7.57 (1H, dd, J=7.5 及び 1.5Hz), 8.50 (1H, s)。

#### mp: 198°C.

<製造例12:3-アセチルアミノー4-二トロ安息香酸エチルの製造>

3-アミノー4-ニトロ安息香酸エチル (18.4g) とN, Nージメチルアニリン (2.00ml) の混合物に、氷浴下塩化アセチル (9ml) を加え、室温下2時間、さらに50℃で2時間撹拌した。反応液を冷した1N-塩酸にあけ、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を1N-塩酸、つづいて水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 酢酸エチル/ヘキサン=1/10~1/4) で精製することにより、3-アセチルアミノー4-ニトロ安息香酸エチル (19.6g) を得た。

#### [化合物の物性]

'H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 1.42(3H, t, J=7.1Hz), 2.32(3H, s), 4.43(2H, q, J=7.1 Hz), 7.82(1H, dd, J=1.8 及び 8.7Hz), 8.25(1H, d, J=8.7Hz), 9.35(1H, d, J=1.8Hz), 10.19(1H, s)。

< 製造例13;4-ニトロー3-フェニルアセチルアミノ安息香酸エチルの製造 >

製造例 12 の方法に従い、3-アミノー4-ニトロ安息香酸エチル (2.02g) と塩化フェニルアセチル (1.87g) から、<math>4-ニトロー3-フェニルアセチルアミノ 安息香酸エチル (3.30g) を得た。

## [化合物の物性]

'H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.41(3H, t, J=7.2Hz), 3.85(2H, s), 4.42(2H, q, J=7.2 Hz), 7.34-7.49(5H, m), 7.79(1H, m), 8.19(1H, d, J=8.7Hz), 9.39(1H, d, J=1.6Hz), 10.15(1H, s).

<製造例14;3-[N-(2-クロロペンジル)アセチルアミノ]-4-ニトロ 安息香酸エチルの製造>

3-アセチルアミノー4-二トロ安息香酸エチル (1.706g) のN, Nージメチルホルムアミド (12ml) 溶液に、氷浴下で60%水素化ナトリウム (0.406g) を加え、室温で40分撹拌した。臭化2-クロロベンジル (1.806g) のN, Nージメチルホルムアミド (10ml) 溶液を加え、室温で3時間撹拌した。反応混合を冷した1N-塩酸にあけ、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を1N-塩酸、つづいて水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液:酢酸エチル/ヘキサン=1/10~1/4) で精製することにより、油状の3-[N-(2-クロロベンジル) アセチルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチル (2.08g) を得た。

#### [化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.38(3H, t, J=7.1Hz), 1.92(3H, s), 4.28-4.45(2H, m), 4.72(1H, d, J=14.5Hz), 5.34(1H, d, J=14.5Hz), 7.16-7.44(4H, m), 7.69(1H)

, d, J=1.7Hz), 7.94(1H, d, J=8.4Hz), 8.13(1H, dd, J=1.7 及び 8.4Hz)。 <製造例15;4-ニトロー3- [N-[2-(トリフルオロメチル) ペンジル] アセチルアミノ] 安息香酸エチルの製造>

製造例 14 の方法に従い、3- アセチルアミノー4- 二トロ安息香酸エチル (1.49g) と臭化2- (トリフルオロメチル) ペンジル (1.69g) から4- 二トロー3- [N-[2- (トリフルオロメチル) ペンジル] アセチルアミノ] 安息香酸エチル (1.82g) を得た。

## [化合物の物性]

'H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 1.37(3H, t, J=7.1Hz), 1.96(3H, s), 4.29-4.42(2H, m), 4.78(1H, d, J=15.4Hz), 5.40(1H, d, J=15.4Hz), 7.38(1H, t, J=7.6Hz), 7.51-7.58(2H, m), 7.61(1H, d, J=1.7Hz), 7.67(1H, d, J=7.8Hz), 7.92(1H, d, J=8.4Hz), 8.13(1H, dd, J=1.7 及び 8.4Hz)。

mp: 153.5-158.0℃.

<製造例16:4ーニトロー3- [N- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] アセチルアミノ] 安息香酸エチルの製造>

製造例 140方法に従い、3-アセチルアミノー4-ニトロ安息香酸エチル(1.50g)と臭化4-(トリフルオロメチル)ベンジル(1.71g)から4-ニトロ-3-[N-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アセチルアミノ安息香酸エチル(1.52g)を得た。

## [化合物の物性]

'H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 1.36(3H, t, J=7.1Hz), 1.91(3H, s), 4.32-4.43(2H, n), 4.42(1H, d, J=14.6Hz), 5.33(1H, d, J=14.6Hz), 7.30(2H, d, J=8.1Hz), 7.5 4(2H, d, J=8.1Hz), 7.61(1H, d, J=1.8Hz), 7.96(1H, d, J=8.4Hz), 8.12(1H, dd, J=1.8 及び 8.4Hz)。

<製造例 17; 3-[N-(2-シアノベンジル) アセチルアミノ] -4-ニトロ 安息香酸2-シアノベンジルエステルの製造>

室温下、60%水素化ナトリウム (0.802g) とN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) のスラリーに、3-アセチルアミノー4-二トロ安息香酸 (1.50g) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を滴下し、30分撹拌した。次に臭化2-シアノベンジル (3.93g) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を滴下して、30分撹拌した。反応液に酢酸エチルを注ぎ、析出した結晶を濾別した。得られた結晶は酢酸エチルで洗浄し、さらにクロロホルムに溶かした。固体成分を除いた滤液を濃縮すると3- [N-(2-シアノベンジル) アセチルアミノ] -4-ニトロ安息香酸2-シアノベンジルエステルの黄色結晶が1.96g得られた。

## [化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NME(CDCl<sub>3</sub>, る): 1.92(3H, s), 4.92(1H, d, J=4.8Hz), 5.24(2H, d, J=4.9 Hz), 5.44(2H, dd, J=7.9 及び 2.9Hz), 7.36(1H, t, J=7.5Hz), 7.47(1H, d, J=7.7Hz), 7.52(1H, t, J=7.7Hz), 7.56-7.62(2H, m), 7.63-7.71(2H, m), 7.76(1H, d, J=7.8Hz), 7.80(1H, d, J=1.7Hz), 7.99(1H, d, J=8.4Hz), 8.25(1H, dd, J=8.4 及び 1.8Hz)。

<製造例18;4-アミノ-3-(N-i-プロビルブチリルアミノ)安息香酸エチルの製造>

室温下、60%水素化ナトリウム (0.428g) とN, Nージメチルホルムアミド (10 mi) のスラリーに、3ープチリルアミノー4ーニトロ安息香酸エチル (2.00g) のN, Nージメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を滴下し、30分間撹拌した。次にヨウ化イソプロピル (1.46g) のN, Nージメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を滴下して、5日間100℃で撹拌した。反応液を希塩酸 (80g) と酢酸エチル (80g) の混合液に注ぎ分液し、得られた有機層は水洗 (50g) 後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液:ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製することにより、4ーニトロー3ー (Nーiープロピルブチリルアミノ) 安息香酸エチルの粗精製物 (0.260g) を得た。続いて、室温下、3ー (Nーiープロピルブチリルアミノ) ナリルアミノ) ー4ーニトロ安息香酸エチル (0.260g) にエタノール (3ml) と酢

酸(2ml)を加え、さらに還元鉄(0.519g)を加え、4時間加熱還流した。濾過助剤を用いて固形物を除去し、濾液を濃縮した。残渣に酢酸エチル(30ml)と希塩酸(30ml)を加えて分液し、有機層は水洗(30ml)後、減圧濃縮した。残渣を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒: 0.510mm 0.510m

## [化合物の物性]

「H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 0.82(3H, t, J=7.4Hz), 1.01(3H, d, J=6.9Hz), 1.24(3H, d, J=6.6Hz), 1.38(3H, t, J=7.0Hz), 1.54-1.62(2H, m), 1.87-2.04(2H, m), 4.34(2H, q, J=7.0Hz), 4.45(2H, s), 4.88-4.96(1H, m), 6.78(1H, d, J=8.4Hz), 7.64(1H, d, J=1.9Hz), 7.87(1H, dd, J=8.4 及び 1.9Hz)。

<製造例19;3-ニトロー4-フェニルアセチルアミノ安息香酸エチルの製造>

製造例 12の方法に従い、4-アミノ-3-ニトロ安息香酸エチル (4.04g) と塩化フェニルアセチル (3.74g) から<math>3-ニトロ-4-フェニルアセチルアミノ安息香酸エチル (6.00g) を得た。

<製造例20;N-ベンゼンスルホニル-3-アミノ-4-ニトロベンズアミドの製造>

3ーアセチルアミノー4ーニトロ安息香酸 (20.0g) のN, Nージメチルホルムアミド (300ml) 溶液にN, N'ーカルボニルジイミダゾール (28.9g) を加え、室温で1時間撹拌した。さらにベンゼンスルホンアミド (28.00g) とジアザビシクロウンデセン (27.16g) を加え、100℃で4日間撹拌した。溶媒を減圧留去し、残渣にクロロホルムと10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、激しく撹拌した。水層に10%塩酸を加え中和し、クロロホルムを加え激しく撹拌した。析出した結晶を濾別、乾燥することによりNーベンゼンスルホニルー3ーアミノー4ーニトロベンズアミド (14.4g) を得た。

#### [化合物の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 6.93(1H, dd, J=1.8 及び 9.0Hz), 7.43(1H, d, J=1.8Hz), 7.52(2H, br s), 7.65(2H, t, J=7.5Hz), 7.74(1H, t, J=7.5Hz), 7.98-7.82(3H, m), 12.74(1H, s)。

<製造例21;N-ベンゼンスルホニル-3-(ビフェニル-4-イルメチルアミノ) -4-ニトロベンズアミドカリウム塩の製造>

Nーペンゼンスルホニルー3ーアミノー4ーニトロペンズアミド (10.0g) のメタノール (150ml) 溶液に20%炭酸水素カリウム水溶液 (56.5g) と4ープロモメチルピフェニル (11.5g) を加え、70℃で3時間撹拌した。冷却して析出した結晶を濾別、乾燥することによりNーペンゼンスルホニルー3ー (ピフェニルー4ーイルメチルアミノ) -4-ニトロペンズアミドカリウム塩を4.27g得た。

#### [化合物の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ): 4.65(2H, d, J=5.8Hz), 7.19(1H, d, J=8.9Hz), 7.33-7.42(4H, m), 7.57-7.71(4H, m), 7.75-7.81(2H, m), 8.02(1H, d, J=8.9Hz), 8.61(1H, br t).

IR(Nujol): 1598cm<sup>-</sup>'.

<製造例22;N-ベンゼンスルホニル-4-アミノ-3-(ピフェニル-4-イルメチルアミノ)ベンズアミドカリウム塩の製造>

N-ベンゼンスルホニルー3- (ピフェニルー4ーイルメチルアミノ) -4-ニトロベンズアミドカリウム塩 (4.27g)、20%炭酸水素カリウム水溶液 (10.7g)、及びメタノール (200ml) の混合物に5%パラジウム/炭素 (0.64g) を加え、水素雰囲気下35℃で14時間撹拌した。アセトンと水の混合溶液 (アセトン/水=5/2, 400ml) を加えて析出した結晶を溶解し、固体を濾別した。滤液を濃縮して析出した結晶を違別、乾燥することによりN-ベンゼンスルホニルー4-アミノー3- (ピフェニルー4ーイルメチルアミノ) ベンズアミドカリウム塩 (3.15g) を得た。

## [化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 4.31(2H, d, J=5.7Hz), 4.85(2H, s), 4.91(1H, br t, J=5.7Hz), 6.45(1H, d, J=7.9Hz), 7.07(1H, s), 7.13(1H, d, J=7.9Hz), 7.29-7.36(4H, m), 7.43-7.47(4H, m), 7.60(2H, d, J=8.1Hz), 7.65(2H, d, J=7.6Hz), 7.73-7.76(2H, m).

IR(Nujol): 1574cm<sup>-1</sup>.

<製造例23;N-(2-ビリジルメチル)-4-アセチルアミノ-3-ニトロペンズアミドの製造>

4-アセチルアミノー3-ニトロ安息香酸 (1.00g) とN, N-ジメチルホルムアミド (0.20g) の塩化メチレン (15ml) 溶液に塩化オキサリル (1.25g) を氷冷下で滴下した。さらに室温で1時間撹拌した。反応液を濃縮し、ジイソプロピルエーテルを加え、結晶化させた。この結晶を、2-アミノメチルピリジン (0.483g) とトリエチルアミン (0.35g) の塩化メチレン (15ml) 溶液に加えた。室温で1時間撹拌した後、有機層を水洗 (100ml x 2回)、炭酸水素ナトリウム水溶液 (100ml) で洗浄した。有機層を濃縮してN-(2-ピリジルメチル) -4-アセチルアミノー3-ニトロベンズアミドを0.99g得た。

#### [化合物の物性]

「H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 2.33(3H, s), 4.76(2H, d, J=4.8Hz), 7.25(1H, dd, J=5.0 及び 7.2Hz), 7.34(1H, d, J=7.9Hz), 7.71(1H, dt, J=1.8 及び 7.8Hz), 7.84(1H, s), 8.14(1H, dd, J=2.1 及び 8.8Hz), 8.58(1H, d, J=4.9Hz), 8.77(1H, d, J=2.1Hz), 8.90(1H, d, J=8.0Hz), 10.47(1H, s),

< 製造例24;N-(2-ビリジルメチル)-4-アセチルアミノ-3-アミノベンズアミドの製造>

N-(2-ビリジルメチル) -4-アセチルアミノ-3-ニトロベンズアミド (10.0g) のメタノール (150ml) 溶液に5%パラジウム/炭素 (2.53g) を加え、水素雰囲気下60°Cで15時間撹拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 酢酸エチル/メタノール=7/3

)で精製することにより、N-(2-ビリジルメチル)-4-アセチルアミノ-3-アミノベンズアミドを<math>8.02g得た。

## [化合物の物性]

'H-NME(DMSO-d6, る): 2.06(3H, s), 4.52(2H, d, J=5.9Hz), 5.09(2H, s), 7. 10(1H, dd, J=1.9 及び 8.2Hz), 7.22-7.30(3H, m), 7.38(1H, d, J=8.2Hz), 7. 75(1H, dt, J=1.7 及び 7.6Hz), 8.50(1H, d, J=4.6Hz), 8.84(1H, t, J=5.8Hz), 9.19(1H, s)。

<製造例25;N-(2-ビリジルメチル)-4-アセチルアミノ-3-(4-ベンジルオキシベンジルアミノ)ベンズアミドの製造>

N- (2-ビリジルメチル) -4-アセチルアミノ-3-アミノベンズアミド (0.80g) のN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に塩化4-ベンジルオキシベンジル (1.31g) と炭酸水素ナトリウム (1.18g) を加え、90℃で2時間撹拌した。反応液にクロロホルムと水を加え、クロロホルム抽出した。有機層を水洗、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、N- (2-ビリジルメチル) -4-アセチルアミノ-3- (4-ベンジルオキシベンジルアミノ) ベンズアミドを0.434g得た。

## [化合物の物性]

'H-NME(DMSO-d6, る): 2.07(3H, s), 4.30(2H, d, J=5.6Hz), 4.51(2H, d, J=5.9Hz), 5.07(2H, s), 5.68(1H, t, J=5.6Hz), 6.97(2H, d, J=8.6Hz), 7.14(2H, m), 7.25(2H, dd, J=3.4 及び 7.4Hz), 7.32(4H, t, 7.5Hz), 7.38(2H, t, J=7.1Hz), 7.44(2H, d, J=7.2Hz), 7.72(1H, dt, J=1.8 及び 7.7Hz), 8.49(1H, dd, J=1.9 及び 5.3Hz), 8.89(1H, t, J=5.9Hz), 9.28(1H, s)。

<製造例26;N-(2-ビリジルメチル)-4-アセチルアミノ-3-(3,4-メチレンジオキシベンジルアミノ)ベンズアミドの製造>

N-(2-U)ジルメチル) -4-Pセチルアミノ-3-Pミノベンズアミド(0.80g) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液(10<math>m1) に塩化3, 4-メチレンジオキ

シベンジル (0.962g) と炭酸水素ナトリウム (0.710g) を加え、80でで4時間撹拌した。反応液にクロロホルムと水を加え、クロロホルム抽出した。有機層を水洗、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 酢酸エチル/メタノール=9/1) で精製することにより、N-(2-ビリジルメチル)-4-アセチルアミノー3-(3,4-メチレンジオキシベンジルアミノ)ベンズアミドを<math>0.49g 得た。

#### [化合物の物性]

「H-NM2 (DMSO-d6, る): 2.08(3H, s), 4.29(2H, s), 4.52(2H, d, J=5.9Hz), 5. 27(1H, s), 5.97(2H, s), 6.84-6.88(2H, m), 6.96(1H, s), 7.10(1H, d, J=1.3 Hz), 7.13(1H, dd, J=1.6 及び 8.2Hz), 7.25-7.32(3H, m), 7.76(1H, dt, J=1.2 及び 7.6Hz), 8.51(1H, d, J=4.8Hz), 8.90(1H, t, J=5.8Hz), 9.28(1H, s)。 <製造例27;N-(2-ビリジルメチル) -4-アセチルアミノ-3-[4-(1, 2, 3-チアジアゾールー4-イル) ペンジルアミノ] ペンズアミドの製造> N-(2-ビリジルメチル) -4-アセチルアミノー3-アミノペンズアミド(0.800g) のメタノール (10ml) 溶液に4-(4-ブロモメチルフェニル) -1, 2, 3-チアジアゾール (1.08g) と炭酸水素ナトリウム (0.710g) を加え、70℃で1時間撹拌した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:酢酸エチル/メタノール=9/1) で精製することにより、N-(2-ビリジルメチル) -4-アセチルアミノー3-[4-(1, 2, 3-チアジアゾールー4-イル) ペンジルアミノ] ペンズアミドを0.830g得た。

#### [化合物の物性]

"H-NME(CDCl<sub>3</sub>, る): 2.11(3H, s), 4.43-5.56(2H, m), 5.92(1H, t, J=5.9Hz), 7.51(1H, d, J=1.4Hz), 7.15(1H, dd, J=1.6 及び 8.1Hz), 7.22(2H, dd, J=1.9 及び 8.1Hz), 7.33(1H, d, J=8.1Hz), 7.57(2H, d, J=8.1Hz), 7.69(1H, dt, J=1.8 及び 7.7Hz), 8.09(2H, d, J=8.2Hz), 8.47(1H, dd, J=1.9 及び 5.2Hz), 8.89(1H, t, J=5.9Hz), 9.34(1H, s), 9.58(1H, s)。

<製造例28;N-ベンゼンスルホニルー4-アセチルアミノー3-ニトロベンズアミドの製造>

4-アセチルアミノ-3-ニトロ安息香酸(10.00g)のN, N-ジメチルホルムアミド(300ml)溶液にN, N'-カルボニルジイミダゾール(14.45g)を加え、室温で1時間撹拌した。次に、ベンゼンスルホンアミド(14.03g)とジアザビシクロウンデセン(13.58g)を加え、100℃で72時間撹拌した。クロロホルムと水を加え、分液した後、有機層を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:酢酸エチル/メタノール=4/1)で精製することにより、Nーベンゼンスルホニルー4-アセチルアミノー3-ニトロベンズアミドを12.67g得た。

#### [化合物の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, る): 2.08(3H, s), 7.39-7.47(3H, m), 7.65(1H, d, J=8.5Hz), 7.84(2H, dd, J=1.4 及び 7.7Hz), 8.11(1H, dd, J=1.9 及び 8.4Hz), 8.38(1H, d, J=1.9Hz), 10.34(1H, s)。

<製造例29;N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3-アミノベンズアミドの製造>

N-ペンゼンスルホニルー4ーアセチルアミノー3ーニトロペンズアミド (12.67g) をメタノール (200ml) と水 (30ml) に溶かし、炭酸水素カリウム (7.59g) を加えた。水素雰囲気下、40℃で24時間、5%パラジウム/炭素 (2.53g) 触媒で水素化した。固体を濾別し、濾液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 酢酸エチル/メタノール=4/1) で精製することにより、N-ペンゼンスルホニルー4ーアセチルアミノー3ーアミノベンズアミドを6.72g得た。

#### 「化合物の物性)

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.06(3H, s), 7.07(1H, dd, J=1.8 及び 8.3Hz), 7.17(1H, d, J=1.8Hz), 7.44(1H, d, J=8.3Hz), 7.61(2H, t), 7.68(1H, t), 7.96(2H

, d, J=7.5Hz), 9.19(1H, s).

IR(Nujol): 1682cm-1.

<製造例30;N-ベンゼンスルホニルー4-アセチルアミノー3-(2-ニトロベンジルアミノ)ベンズアミドの製造>

製造例 320方法に従い、N-ペンゼンスルホニルー<math>4-アセチルアミノー3-アミノベンズアミド (0.60g) と臭化2-ニトロベンジル (0.52g) からN-ベンゼンスルホニルー4-アセチルアミノー3- (2-ニトロベンジルアミノ) ベンズアミド (0.79g) を得た。

## [化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6, δ): 2.08(3H, s), 4.72(2H, d, J=5.0Hz), 5.92(1H, s), 6.86(1H, s), 7.13(1H, d, J=8.1Hz), 7.31(1H, d, J=8.0Hz), 7.49-7.58(3H, m), 7.60(2H, d, J=7.6Hz), 7.66(1H, t, J=7.4Hz), 7.86(2H, d, J=7.7Hz), 8.11(1H, d, J=8.3Hz), 9.37(1H, s).

<製造例31;N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3-ベンジルアミノベンズアミドの製造>

製造例32の方法に従い、N-ベンゼンスルホニルー4-アセチルアミノー3-アミノベンズアミド(0.60g)と臭化ベンジル(0.47g)からN-ベンゼンスルホニルー4-アセチルアミノー3-ベンジルアミノベンズアミド(<math>0.38g)を得た。

#### [化合物の物性]

"H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.07 (3H, s), 4.35(2H, d, J=5.5Hz), 5.73(1H, s), 7.06(1H, s), 7.14(1H, d, J=8.3Hz), 7.21-7.28(2H, m), 7.32(2H, t, J=7.3 Hz), 7.37(2H, d, J=7.6Hz), 7.53(2H, t, J=7.4Hz), 7.59(1H, t, J=7.0Hz), 7.88(2H, d, J=7.7Hz), 9.29(1H, s), 12.34(1H, s).

< 竪造例32;N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3-(2,4-ジフルオロベンジルアミノ)ベンズアミドの製造>

N-ペンゼンスルホニルー4-アセチルアミノー3-アミノペンズアミド (0.60g

)と臭化2, 4-ジフルオロベンジル (0.656g) と炭酸水素カリウム (0.423g) のメタノール (7n1) 溶液を60°Cで1時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 酢酸エチル/メタノール=9/1) で精製することにより、N-ベンゼンスルホニルー4-アセチルアミノー3- (2, 4-ジフルオロベンジルアミノ) ベンズアミドを0.370g得た。

#### [化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.05(3H, s), 4.34(2H, d, J=5.5Hz), 5.60(1H, s), 7.02(1H, t, J=8.0Hz), 7.06(1H, s), 7.16-7.27(3H, m), 7.38-7.51(4H, m), 7.8 2(2H, d, J=7.2Hz), 9.27(1H, s), 12.35(1H, s).

<製造例33;N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3-(4-ニトロベンジルアミノ)ベンズアミドの製造>

製造例32の方法に従い、N-ベンゼンスルホニルー4-アセチルアミノー3-アミノベンズアミド (0.50g) と奥化4-ニトロベンジル (0.436g) から、<math>N-ベンゼンスルホニルー4-アセチルアミノー3-(4-ニトロベンジルアミノ) ベンズアミド (0.52g) を得た。

#### 【化合物の物性】

<sup>3</sup>H-NME(DMSO-d6, る): 2.09(3H, s), 4.54(2H, d, J=5.0Hz), 6.10(1H, s), 6.89(1H, d, J=1.8Hz), 7.14(1H, dd, J=1.8 及び 8.2Hz), 7.39(1H, d, J=8.2Hz), 7.58-7.65(4H, m), 7.68(1H, t, J=7.6Hz), 7.92(2H, dd, J=1.4 及び 7.4Hz), 8.20(2H, d, J=8.7Hz), 9.36(1H, s), 12.28(1H, s)。

〈製造例34;N-ペンゼンスルホニルー4-アセチルアミノー3-[4-(1, 2 、3-チアジアゾール-4-イル)ペンジルアミノ]ペンズアミドの製造>

製造例32の方法に従い、N-ペンゼンスルホニルー4-アセチルアミノー3-アミノペンズアミド(0.50g) と4-(4-プロモメチルフェニル) <math>-1, 2, 3-チアジアゾール(0.45g) から、N-ペンゼンスルホニルー4-アセチルアミノー3-[4-(1, 2, 3-チアジアゾールー4-イル) ペンジルアミノ] ペンズアミド(0.45g) から、<math>N-ペンゼンスルホニルー4-アセチルアミノー3-

.38g) を得た。

#### [化合物の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.10(3H, s), 4.46(2H, d, J=5.3Hz). 5.96(1H, s), 7.03(1H, s), 7.14(1H, dd, J=1.7 及び 8.2Hz), 7.40(1H, d, J=8.0Hz), 7.52-7.61(4H, m), 7.65(1H, t, J=7.1Hz), 7.93(2H, d, J=7.6Hz), 8.10(2H, d, J=8.2Hz), 9.35(1H, s), 9.58(1H, s), 12.31(1H, s)。

<製造例35;3ーアミノー2ーニトロ安息香酸エチルの製造>

3-アセチルアミノー2-ニトロ安息香酸(20.2g)、97%硫酸(11.4g)、及びエタノール(300ml)の混合物を23時間加熱還流下で撹拌した。減圧下エタノールを100ml留去し、室温まで冷却した後、反応液を炭酸水素ナトリウム(19.5g)を含む氷水(200ml)にあけた。析出した結晶を濾別、水洗した。さらに、結晶を酢酸エチルとヘキサンの1対2の混合液(30ml)に分散し、結晶を濾別、ヘキサン洗浄、続いて乾燥した。3-アミノー2-ニトロ安息香酸エチルを18.0g得た。「化合物の物性1

'H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 4.37(2H, q, J=7.1Hz), 6.41(2H, br s), 6.83(1H, d, J=8.7Hz), 8.00(1H, dd, J=1.8 及び 8.7Hz), 8.85(1H, d

J=1.8Hz

<取造例36;3-アセチルアミノ-2-ニトロ安息香酸エチルの製造>3-アミノ-2-ニトロ安息香酸エチル(2.98g)とN,N-ジメチルアニリン(20ml)の溶液に塩化アセチル(13ml)を氷浴中で滴下した。室温で48時間撹拌した。10%塩酸で反応液を酸性にし、酢酸エチル抽出(2回)、有機層を水洗(3回)した。減圧下、溶媒を留去して得られた残渣にヘキサンを加え結晶化させた。結晶を違別、ヘキサン洗浄し、乾燥することにより3-アセチルアミノ-2-ニト

#### [化合物の物性]

口安息香酸エチルを3.30g得た。

 $^{1}H-NMR(CDCl_{3}, \delta): 1.42(3H, t), 2.33(3H, s), 4.42(2H, q), 8.27(1H, dd,$ 

J=1.9 及び 8.9Hz), 8.89(1H, d, J=1.9Hz), 8.91(1H, d, J=8.9Hz), 10.54(1H, br s)。

<製造例37;4ーアセチルアミノー3ーアミノ安息香酸エチルの製造>

水素雰囲気下、3-アセチルアミノ-2-二トロ安息香酸エチル (149.4g)、5% パラジウム/炭素 (14.9g)、及びエタノール (1500ml) の混合物を15時間撹拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮して得られた残渣を少量のエタノールに溶かし、ジイソプロピルエーテルを加えた。析出した結晶を濾別、乾燥することにより4-アセチルアミノ-3-アミノ安息香酸エチルを114.4g得た。

## [化合物の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ): 1.27(3H, t), 2.05(3H, s), 4.23(2H, q), 5.19(2H, s), 7.13(1H, d, J=8.2Hz), 7.35(1H, s), 7.47(1H, d, J=8.2Hz), 9.19(1H, s) <実施例24;1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニルー2ーメチルベンズイミダゾール(92)の合成>

3- [N-(2-クロロベンジル) アセチルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチル(2.07g) にエタノール(20ml) と酢酸(11ml) 及び還元鉄(3.07g) を加え、4時間還流した。固体を濾別し、エタノールで洗浄した。濾液を濃縮後、残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル抽出した。乾燥後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: ヘキサン/酢酸エチル=100/0~70/30) で精製することにより、1-(2-クロロベンジル) -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール(92)(1.46g)を得た。

#### [化合物(92)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 2.57(3H, s), 4.37(2H, q, J=7.1 Hz), 5.46(2H, s), 6.41(1H, d, J=7.8Hz), 7.10(1H, t, J=7.8Hz), 7.25(1H, t), 7.47(1H, d, J=8.0Hz), 7.75(1H, d, J=8.4Hz), 7.94(1H, s), 8.00(1H, d d, J=1.5 及び 8.4Hz)。

く実施例25;6-エトキシカルポニル-1-メチル-2-n-プロビルベンズイ

# ミダゾール (93) の合成>

製造例 14の方法に従い、3-ブチリルアミノー4-ニトロ安息香酸エチル(1.00g)とヨウ化メチル(0.843g)から3-(N-メチルブチリルアミノ)-4-ニトロ安息香酸エチルの粗精製物(1.00g)を得た。続いて実施例 24の方法で6-エトキシカルボニルー1-メチルー2-n-プロビルベンズイミダゾール(93)(0.56g)を得た。

#### [化合物(93)の物性]

「H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 1.08(3H, t, J=7.4Hz), 1.43(3H, t, J=7.0Hz), 1.89-1.9 7(2H, m), 2.89(2H, t, J=7.7Hz), 3.79(3H, s), 4.38-4.44(2H, m), 7.71(1H, d, J=8.4Hz), 7.96(1H, dd, J=8.4 及び 1.5Hz, ), 8.05(1H, d, J=1.4Hz)。

<実施例 26; 1-n-プチルー6-エトキシカルポニルー<math>2-n-プロビルベンズイミダゾール (94) の合成>

室温下、60%水素化ナトリウム (0.428g) とN, Nージメチルホルムアミド (10 ml) のスラリーに、3ープチリルアミノー4ーニトロ安息香酸エチル (1.86g) のN, Nージメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を滴下し、30分間室温で撹拌した。次にヨウ化nープチル (1.97g) のN, Nージメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を滴下して、50°Cで13時間加熱した。反応液を希塩酸 (70g) と酢酸エチル (70g) の混合液に注ぎ抽出した。得られた有機層を水洗 (2回)、乾燥後、減圧濃縮して3ー(Nーnープチルプチリルアミノ)ー4ーニトロ安息香酸エチルの粗精製物 (2.59g) を得た。続いて、実施例24の方法で1-nープチルー6-エトキシカルボニルー2-nープロビルペンズイミダゾール (94) (0.81g) を得た。

# [化合物(94)の物性]

'H-NME(CDCl<sub>3</sub>, る): 0.98(3H, t, J=7.4Hz), 1.08(3H, t, J=7.4Hz), 1.43(3H, t, J=7.1Hz), 1.75-1.83(2H, m), 1.91-1.98(2H, m), 2.88(2H, t, J=7.6Hz), 4.15(2H, t, J=7.5Hz), 4.42(2H, q, J=7.2Hz), 7.73(1H, d, J=8.4Hz), 7.96(1H, dd, J=8.5 及び 1.5Hz), 8.06(1H, d, J=1.4Hz)。

<実施例 2.7; 1-(3-)ロロベンジル) -6-エトキシカルボニル-2-n-プロビルベンズイミダゾール (9.5) の合成>

製造例 1 4 の方法に従い、3 ー ブチリルアミノー4 ー ニトロ安息香酸エチル (1.86g) と臭化3 ー クロロベンジル (1.64g) から3 ー [Nー (3 ー クロロベンジル) ブチリルアミノ] ー 4 ー ニトロ安息香酸エチルの粗精製物を得た。このものは精製することなく実施例 2 4 の方法で、1 ー (3 ー クロロベンジル) ー 6 ー エトキシカルボニルー2 ー n ー プロビルベンズイミダゾール (95) (0.57g) に変換した。 [化合物 (95) の物性]

'H-NMR(CDC1<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.02(3H, t, J=7.4Hz), 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 1.85-1.9 2(2H, m), 2.80(2H, t, J=7.5Hz), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 5.37(2H, s), 6.86(1H, d, J=7.4Hz), 7.04(1H, s), 7.21-7.29(2H, m), 7.77(1H, d, J=8.4Hz), 7.96(1H, d, J=1.2Hz), 7.99(1H, dd, J=8.5 及び 1.5Hz)。

製造例 1 4 の方法に従い、3 - ブチリルアミノー4 - 二トロ安息香酸エチル (1.86g) と臭化ペンジル (1.36g) から3 - [N - ペンジルブチリルアミノ] - 4 - 二トロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例 2 4 の方法で1 - ペンジルー6 - エトキシカルボニルー2 - n - プロビルベンズイミダゾール (96) (0.97g) に変換した。

[化合物 (96)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 1.01(3H, t, J=7.4Hz), 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 1.83-1.9 1(2H, m), 2.81(2H, t, J=7.5Hz), 4.37(2H, q, J=7.1Hz), 5.40(2H, s), 7.03(1H, d, J=6.4Hz), 7.28-7.33(3H, m), 7.76(1H, d, J=8.4Hz), 7.98(1H, dd, J=8.4 及び 1.2Hz), 8.00(1H, s)。

く実施例 29; 1-(4-クロロベンジル) -6-エトキシカルボニル-2-n-プロビルベンズイミダゾール (97) の合成>

製造例14の方法に従い、3ープチリルアミノー4ーニトロ安息香酸エチル (1.86g) と臭化4ークロロベンジル (1.64g) から3ー [Nー (4ークロロベンジル) ブチリルアミノ] ー4ーニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例24の方法で1ー(4ークロロベンジル) ー6ーエトキシカルボニルー2ーnープロビルベンズイミダゾール (97) (1.06g) に変換した。

## [化合物(97)の物性]

「H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 1.02(3H, t, J=7.4Hz), 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 1.83-1.9 2(2H, m), 2.80(2H, t, J=7.8Hz), 4.38(2H, q, J=7.5Hz), 5.36(2H, s), 6.96( 2H, d, J=8.2Hz), 7.29(2H, d, J=8.3Hz), 7.76(1H, d, J=8.4Hz), 7.96(1H, d, J=1.2Hz), 7.99(1H, dd, J=8.3 及び 1.2Hz)。

く実施例30;6-エトキシカルボニル-2-メチル-1- [2-(トリフルオロメチル) ペンジル] ペンズイミダゾール(98) の合成>

実施例 24の方法に従い、4-ニトロ-3- [N- [2- (トリフルオロメチル) ベンジル] アセチルアミノ] 安息香酸エチル (1.82g) から6-エトキシカルポニル-2-メチル-1- [2- (トリフルオロメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール (98) (1.32g) を得た。

## [化合物 (98) の物性]

'H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 1.38(3H, t, J=7.1Hz), 2.53(3H, s), 4.37(2H, q, J=7.1 Hz), 5.58(2H, s), 6.47(1H, d, J=7.7Hz), 7.36(1H, t, J=7.5Hz), 7.41(1H, t, J=7.5Hz), 7.75-7.97(2H, m), 7.94(1H, d, J=1.0Hz), 8.02(1H, dd, J=1.6 及び 8.6Hz)。

〈実施例31;6-エトキシカルボニルー2-メチルー1- [4-(トリフルオロメチル) ペンジル] ベンズイミダゾール (99) の合成>

実施例 24の方法に従い、4-ニトロ-3- [N- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] アセチルアミノ] 安息香酸エチル (1.52g) から6-エトキシカルポニル-2-メチル-1- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール

(99) (1.22g) を得た。

[化合物(99)の物性]

「H-NME(CDCl<sub>3</sub>, る): 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 2.58(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1 Hz), 5.44(2H, s), 7.15(2H, d, J=8.2Hz), 7.59(2H, d, J=8.2Hz), 7.75(1H, d, J=8.3Hz), 7.97(1H, s), 8.00(1H, dd, J=1.5 及び 8.5Hz)。

製造例 14の方法に従い、3-アセチルアミノー4-ニトロ安息香酸エチル(1.50g)と臭化3, 4-ジクロロベンジル(1.74g)から3- [N-(3, 4-ジクロロベンジル)アセチルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例 24 の方法で1-(3, 4-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニルー2-メチルベンズイミダゾール(100)(0.76g)に変換した。

'H-NME(CDCls, る): 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 2.58(3H, s), 4.39(2H, q, J=7.2 Hz), 5.33(2H, s), 6.84(1H, dd, J=8.4 及び 2.3Hz), 7.16(2H, d, J=2.0Hz), 7.39(1H, d, J=8.3Hz), 7.74(1H, d, J=8.4Hz), 7.96(1H, d, J=1.2Hz), 8.00(1H, dd, J=8.4 及び 1.5Hz)。

製造例 1 4の方法に従い、3-アセヂルアミノー4-ニトロ安息香酸エチル(1. 51g)と4-クロロメチルピフェニル(1. 46g)から、3-[N-(ピフェニルー4-イルメチル)アセチルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチルの粗精製物(1. 44g)を得た。続いて実施例 2 4の方法で1-(ピフェニルー4-イルメチル)-6-エトキシカルボニルー2-メチルベンズイミダゾール(1 0 1)(1. 13g)を得た。

[化合物(101)の物性]

[化合物(100)の物性]

'H-NMR(CDCl<sub>2</sub>,  $\delta$ ): 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 2.62(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1

Hz), 5.42(2H, s), 7.11(2H, d, J=8.2Hz), 7.34(1H, m), 7.42(2H, m), 7.54(4H, m), 7.74(1H, d, J=8.4Hz), 7.99(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.06(1H, d, J=1.5Hz)。

く実施例34;6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(2-メチルベンジル) ベンズイミダゾール (102) の合成>

製造例 14の方法に従い、3-アセチルアミノー4-ニトロ安息香酸エチル(1.50g)と臭化2-メチルベンジル(1.65g)から3- [N- (2-メチルベンジル)アセチルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例 24 の方法で6-エトキシカルボニル-2-メチル-1- (2-メチルベンジル)ベンズイミダゾール(102)(0.81g)に変換した。

[化合物(102)の物性]

'H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 1.38(3H, t, J=7.2Hz), 2.43(3H, s), 2.54(3H, s), 4.36 (2H, q, J=7.2Hz), 5.33(2H, s), 6.35(1H, d, J=7.7Hz), 7.03(1H, t, J=8.2Hz), 7.18-7.25(2H, m), 7.75(1H, d, J=8.5Hz), 7.91(1H, d, J=1.2Hz), 7.98(1H, dd, J=8.5 及び 1.5Hz)。

製造例 1 4 の方法に従い、3 - アセチルアミノー4 - 二トロ安息香酸エチル (1.16g) と塩化2-メトキシベンジル (1.44g) から3 - [N-(2-メトキシベンジル) アセチルアミノ] - 4 - 二トロ安息香酸エチルの粗精製物を得た。続いて実施例 2 4 の方法で6 - エトキシカルボニルー1 - (2 - メトキシベンジル) - 2 - メチルペンズイミダゾール (103) (1.18g) を得た。

[化合物(103)の物性]

<sup>1</sup>H-NME(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.39(3H, t, J=7.2Hz), 2.60(3H, s), 3.90(3H, s), 4.37 (2H, q, J=7.2Hz), 5.36(2H, s), 6.61(1H, d, J=7.4Hz), 6.82(1H, t, J=7.5Hz), 6.92(1H, d, J=8.3Hz), 7.27(1H, m), 7.71(1H, d, J=8.4Hz), 7.96(1H, dd,

J=1.5 及び 8.4Hz), 8.03(1H, d, J=1.3Hz)。

製造例 1 4の方法に従い、3-アセチルアミノ-4-二トロ安息香酸エチル (1.60g) と塩化4-メトキシベンジル (1.49g) から、3- [N-(4-メトキシベンジル) アセチルアミノ] -4-二トロ安息香酸エチルの粗精製物を得た。続いて実施例 2 4 の方法で6-エトキシカルボニル-1-(4-メトキシベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (104) (1.27g) を得た。

[化合物(104)の物性]

'H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 2.59(3H, s), 3.77(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 5.31(2H, s), 6.84(2H, m), 7.00(2H, m), 7.71(1H, d, J=8.4Hz), 7.97(1H, dd, J=1.4 及び 8.4Hz), 8.03(1H, d, J=1.3Hz)。

製造例14の方法に従い、3-アセチルアミノ-4-二トロ安息香酸エチル(1.00g) と臭化2-(ベンゼンスルホニルメチル)ベンジル(1.93g)から3-[N-[2-(ベンゼンスルホニルメチル)ベンジル]アセチルアミノ]-4-二トロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例24の方法で1-[2-(ベンゼンスルホニルメチル)ベンジル]-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール(105)(0.89g)に変換した。

[化合物(105)の物性]

"H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 1.37(3H, t, J=7.1Hz), 2.57(3H, s), 4.36(2H, q, J=7.1 Hz), 4.50(2H, s), 5.60(2H, s), 6.38(1H, d, J=6.7Hz), 6.88(1H, dd, J=1.5 及び 7.3Hz), 7.10-7.18(2H, m), 7.57(2H, t, J=7.6Hz), 7.69-7.78(2H, m), 7.79(1H, dd, J=0.8 及び 8.1Hz), 7.92(1H, d, J=1.2Hz), 7.99(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz)。

実施例 2 4 の方法に従い、3- [N-(2-シアノベンジル)アセチルアミノ] - 4-二トロ安息香酸2-シアノベンジルエステル (3.33g) から1-(2-シアノベンジル) -6- (2-シアノベンジルオキシカルボニル) -2-メチルベンズィミダゾール (106) (1.75g) を得た。

[化合物(106)の物性]

'H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 2.60(3H, s), 5.55(2H, s), 5.60(2H, s), 6.68(1H, d, J=7.3Hz), 7.41-7.48(3H, m), 7.61(2H, m), 7.72(1H, d, J=7.6Hz), 7.76(1H, d, J=7.6Hz), 7.77(1H, d, J=8.6Hz), 8.02(1H, s), 8.05(1H, dd, J=8.4 及び1.5Hz)。

く実施例39;1-(ピフェニル-2-イルメチル)-6-エトキシカルボニル <math>-2-メチルベンズイミダゾール(107)の合成>

製造例 1 4 の方法に従い、3 - アセチルアミノー4 - 二トロ安息香酸エチル (1.00g) と2 - プロモメチルピフェニル (1.47g) から、3 - [N- (ピフェニルー2 ーイルメチル) アセチルアミノ] - 4 - 二トロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例 2 4 の方法で1 - (ピフェニルー2 - イルメチル) - 6 - エトキシカルボニルー2 - メチルベンズイミダゾール (107) (1.31g) に変換した。

[化合物(107)の物性]

'H-NME(CDCl<sub>3</sub>, る): 1.41(3H, t, J=7.3Hz), 2.39(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.3 Hz), 5.27(2H, s), 6.68(1H, d, J=7.9Hz), 7.21(1H, dt, J=9.0 及び 2.1Hz), 7.32-7.39(4H, m), 7.43(1H, dd, J=7.3 及び 1.9Hz), 7.46-7.51(2H, m), 7.68 (1H, d, J=8.4Hz), 7.87(1H, d, J=1.3Hz), 7.95(1H, dd, J=8.4 及び 1.5H <実施例40;1-ベンジルー6-エトキシカルボニルー2ーメチルベンズイミダソール(108)の合成>

製造例 1 4 の方法に従い、3 - アセチルアミノー4 - 二トロ安息香酸エチル (1.00g) と臭化ペンジル (1.02g) から3 - (Nーペンジルアセチルアミノ) - 4 - 二トロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例 2 4 の方法で1 - ペンジルー6 - エトキシカルポニルー2 - メチルペンズイミダゾール (108) (0.71g) に変換した。

[化合物(108)の物性]

'H-NME(CDCl<sub>2</sub>, る): 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 2.58(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1 Hz), 5.38(2H, s), 7.05(2H, dd, J=8.3 及び 1.8Hz), 7.28-7.33(3H, m), 7.72 (1H, d, J=8.4Hz), 7.98(1H, dd, J=8.4 及び 1.5Hz), 8.02(1H, d, J=1.2Hz)

<実施例41;1-(4-t-ブチルペンジル)-6-エトキシカルボニル-2- メチルペンズイミダゾール (109)の合成>

製造例 14の方法に従い、3-アセチルアミノー4-ニトロ安息香酸エチル(1.00g)と臭化4-tープチルベンジル(1.35g)から3- [Nー(4-tープチルベンジル)アセチルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例 24の方法で1-(4-tープチルベンジル)-6-エトキシカルボニルー2-メチルベンズイミダゾール(109)の粗精製物(1.60g)を得た。

製造例14の方法に従い、3-アセチルアミノー4-ニトロ安息香酸エチル(1.00g)と臭化2-ナフチルメチル(1.32g)から3-[N-(2-ナフチルメチル)アセチルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例24の方法で6-エトキシカルポニル-2-メチル-1-(2-ナフチルメチル)ペンズイミダゾールの粗精製物(110)(1.28g)を得た。

<実施例 43; 1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-エトキシカルポニル-2-エチルベンズイミダゾール <math>(111) の合成> 製造例 14の方法に従い、4-ニトロ-3-プロピオニルアミノ安息香酸エチル (2.00g) と4-クロロメチルピフェニル (2.28g) から3- [N- (ピフェニル-4 -イルメチル) プロピオニルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例 24 の方法により、1- (ピフェニル-4-イルメチル) -6-エトキシカルポニル-2-エチルベンズイミダゾール (111) (2.07g) に変換した。

## [化合物(111)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 1.39(3H, t, J=7.2Hz), 1.45(3H, t, J=7.5Hz), 2.90(2H, q, J=7.5Hz), 4.38(2H, q, J=7.2Hz), 5.43(2H, s), 7.10(2H, d, J=8.3Hz), 7.33-7.36(1H, m), 7.43(2H, t, J=7.4Hz), 7.51-7.56(4H, m), 7.79(1H, d, J=8.5Hz), 7.80(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.05(1H, d, J=1.3Hz)。

製造例 1 4 の方法に従い、4-アセチルアミノ-3-ニトロ安息香酸エチル (3.15g) と臭化2-クロロベンジル (3.85g) から4- [N-(2-クロロベンジル) アセチルアミノ] -3-ニトロー安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例 2 4 の方法で1-(2-クロロベンジル) -5-エトキシカルボニル-2ーメチルベンズイミダゾール (1 1 2) (2.54g) に変換した。

## [化合物(112)の物性]

'H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 1.41(3H, t, J=7.1Hz), 2.59(3H, s), 4.40(2H, q, J=7.1 Hz), 5.43(1H, s), 6.43(1H, d, J=7.8Hz), 7.10(1H, t, J=7.5Hz), 7.19(1H, d, J=8.5Hz), 7.25(1H, m), 7.46(1H, d, J=8.1Hz), 7.95(1H, dd, J=1.4 及び 8.4Hz), 8.47(1H, s)。

製造例14の方法に従い、3-アセチルアミノー4-ニトロ安息香酸エチル (1.

50g) と臭化2, 6-ジクロロベンジル(2.14g)から3-[N-(2,6-ジクロロベンジル)アセチルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例 24の方法で1-(2,6-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール(113)(0.91g)に変換した。

[化合物(113)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 1.38(3H, t, J=7.1Hz), 2.64(3H, s), 4.34(2H, q, J=7.1Hz), 5.61(2H, s), 7.30(1H, dd, J=7.6 及び 8.5Hz), 7.40(2H, d, J=8.0Hz), 7.66(1H, d, J=8.4Hz), 7.87(1H, d, J=1.1Hz), 7.91(1H, dd, J=8.4 及び 1.5Hz)。

く実施例46;6-エトキシカルポニル-2-n-プロピル-1-i-プロピルベン ズイミダゾール(114)の合成>

4-アミノ-3- (N-i-プロピルプチリルアミノ) 安息香酸エチル (0.06g) に酢酸 (2m1) を加え、90°Cで14時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して、6-エトキシカルポニル-2-n-プロピルー1-i-プロピルペンズイミダゾール (114) を<math>0.05 g得た。

[化合物(114)の物性]

'H-NMR(CDC13, る): 1.07(3H, t, J=7.4Hz), 1.43(3H, t, J=7.0Hz), 1.69(6H, d, J=6.9Hz), 1.85-1.92(2H, m), 2.91(2H, t, J=7.7Hz), 4.41(2H, q, J=7.3Hz), 4.67-4.76(1H, m), 7.72(1H, d, J=8.3Hz), 7.94(1H, dd, J=8.7 及び 1.5Hz), 8.25(1H, d, J=1.2Hz)。

<実施例47;2-ペンジルー6-エトキシカルポニルー1-メチルペンズイミダ ゾール (115)の合成>

4-ニトロー3-フェニルアセチルアミノ安息香酸エチル(0.924g) のN, N-ジメチルホルムアミド(10m1) 溶液に、氷浴下で60%水素化ナトリウム(0.166g) を加え、室温で一時間撹拌した。ヨウ化メチル(0.50m1) を加え、室温で一時間撹拌した。反応液を冷した1N-塩酸にあけ、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を

IN-塩酸、つづいて水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:酢酸エチル/ヘキサン=1/10~1/4)で精製することにより、4-ニトロ-3- [N-(メチル)フェニルアセチルアミノ] 安息香酸エチル(0.510g)を得た。このもの(0.148g)にエタノール(2m1)、酢酸(1m1)、及び適元鉄(0.240g)を加え、2時間還流した。固体を違別し、違液を濃縮後、分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム/酢酸エチル=2/1)で精製して、2-ベンジル-6-エトキシカルボニル-1-メチルベンズイミダゾール(115)を0.090g得た。

[化合物(115)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 1.41(3H, t, J=7.1Hz), 3.63(3H, s), 4.32(2H, s), 4.40 (2H, q, J=7.1Hz), 7.21-7.26(3H, m), 7.27-7.32(2H, m), 7.72(1H, d, J=8.4Hz), 7.98(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.03(1H, d, J=1.3Hz)。

**<実施例48**;1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルポニルー2
-メチルベンズイミダゾール(116)の合成>

室温下、60%水素化ナトリウム (0.357g) とN, Nージメチルホルムアミド (8ml) のスラリーに、3ーアセチルアミドー4ーニトロ安息香酸エチル (1.50g) のN, Nージメチルホルムアミド (8ml) 溶液を滴下し、30分間撹拌した。次に塩化2, 4ージクロロベンジル (1.74g) のN, Nージメチルホルムアミド (8ml) 溶液を滴下して、30分間撹拌した。反応液を希塩酸 (50g) と酢酸エチル (60g) の混合液に注ぎ分液し、得られた有機層を水 (50g) で2回洗浄した。有機層を減圧濃縮して、3ー [Nー (2, 4ージクロロベンジル) アセチルアミノ] ー4ーニトロ安息香酸エチルの粗精製物を3.5g得た。このものは精製することなく、エタノール (23 ml)、酢酸 (12ml) に溶解し、さらに還元鉄 (3.32g) を加え、6時間加熱還流した。濾過助剤を用いて固体を除去し、滤液を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル (60ml) と希塩酸 (50ml) を加え分液した。有機層は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50g) で洗浄し、つづいて水 (50g) で2回洗浄し、減圧濃縮した

。 得られた残渣は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液:  $\land$ キサン / 酢酸エチル=4/1 $\sim$ 1/1) で精製し、1- (2, 4-ジクロロベンジル) -6-ェトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (1 1 6) を0.94g得た。

### [化合物(116)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 2.56(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1 Hz), 5.41(2H, s), 6.34(1H, d, J=8.4Hz), 7.09(1H, dd, J=8.4 及び 2.0Hz), 7.49(1H, d, J=2.0Hz), 7.75(1H, d, J=8.4Hz), 7.92(1H, s), 8.00(1H, dd, J=8.5 及び 1.4Hz)。

く実施例 49; 6- カルポキシー1- (4- クロロベンジル) -2-nープロビルベンズイミダゾール (117) の合成>

#### [化合物(117)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.96(3H, t, J=7.3Hz), 1.76-1.88(2H, m), 3.10-3.23(2H, m), 5.83(2H, s), 7.27(2H, d, J=8.4Hz), 7.44(2H, d, J=8.4Hz), 7.89(1H, d, J=8.4Hz), 7.89(1H, d, J=8.4Hz), 8.28(1H, s).

 $< \xi$ 施例 50; 6-カルボキシー1-メチルー2-n-プロビルベンズイミダゾール (118) の合成

実施例49の方法に従い、6-エトキシカルポニル-1-メチル-2-n-プロピルポニルペンズイミダゾール (0.56g) から6-カルポキシ-1-メチル-2-n-

プロピルペンズイミダゾール (118) (0.46g) を得た。

[化合物(118)の物性]

<sup>1</sup>H-NME(DMSO-d6,  $\delta$ ): 1.00(3H, t, J=7.3Hz), 1.79-1.93(2H, m), 3.06(3H, t, J=7.4Hz), 3.92(3H, s), 7.76(1H, d, J=8.4Hz), 7.97(1H, d, J=8.4Hz), 8.3 1(1H, s).

実施例 49 の方法に従い、6-xトキシカルポニル-2-n-プロビル-1-i-プロビルベンズイミダゾール(0.045g)から6-カルポキシ-2-n-プロビル-1-i-プロビルベンズイミダゾール(119)(0.045g)を得た。

[化合物(119)の物性]

'H-NMR(CD<sub>3</sub>OD,  $\delta$ ): 0.98(3H, t, J=7.4Hz), 1.61(6H, d, J=6.9Hz), 1.74-1.8 2(2H, m), 2.89(2H, t, J=7.5Hz), 3.21-3.24(2H, m), 4.78-4.83(1H, m), 7.51 (1H, d, J=8.3Hz), 7.84(1H, dd, J=8.4 及び 1.5Hz), 8.26(1H, s)。

実施例 49 の方法に従い、1-n-7チルー6-xトキシカルボニルー2-n-7ロビルベンズイミダゾール (0.81g) から1-n-7チルー6-カルボキシー2-n-7ロビルベンズイミダゾール (120) (0.60g) を得た。

[化合物(120)の物性]

'H-NME(DMSO-d6, る): 1.02(3H, t, J=7.3Hz), 1.17(3H, t, J=7.3Hz), 1.33-1.41(2H, m), 1.70-1.77(2H, m), 1.85-1.93(2H, m), 3.07(2H, t, J=7.6Hz), 4.42(2H, t, J=7.4Hz), 7.78(1H, d, J=8.5Hz), 7.99(1H, dd, J=8.5 及び 1.0Hz), 8.35(1H, s), 13.13(1H, s)。

1- (2-クロロベンジル) -6-エトキシカルポニル-2-メチルベンズイミダ ゾール (10.0g) にエタノール (80ml) 及び10%水酸化ナトリウム水溶液 (37g) を加え4時間還流した。反応液を冷却した後、10%塩酸でpH6に調整した。沈殿物 を築め、水洗し、減圧乾燥することにより、6-カルポキシ-1- (2-クロロベン ジル) -2-メチルベンズイミダゾール (121) (8.30g) を得た。

<実施例54;6-カルポキシー1-(2,6-ジクロロベンジル)ー2-メチルベンズイミダゾール(122)の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、1-(2,6-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニルー<math>2ーメチルベンズイミダゾール (0.90g) から6ーカルボキシー1-(2,6-3)0 つじクロロベンジル) -2ーメチルベンズイミダゾール (122)(0.72g) を得た。

[化合物(122)の物性]

'H-NME(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.60(3H, s), 5.71(2H, s), 7.46(1H, t, J=7.9Hz), 7. 57(3H, t, J=8.2Hz), 7.73(2H, m), 12.57(1H, s).

実施例53の方法に従い、6-xトキシカルボニル-2-xチル-1-[2-(トリフルオロメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール(<math>1.17g)から6-カルボキシー2-メチル-1-[2-(トリフルオロメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール(<math>123)(0.98g) を得た。

[化合物(123)の物性]

<sup>1</sup>H-NME(DMSO-d6, る): 2.49(3H, s), 5.70(2H, s), 6.46-6.51(1H, m), 7.51(2 H, m), 7.65(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(1H, dd, J=1.4 及び 8.4Hz), 7.82-7.87(1 H, m), 7.91(1H, s)。

<実施例 5.6; 6-カルポキシー2-メチルー1- [4- (トリフルオロメチル) ペンジル] ペンズイミダゾール (124) の合成>

実施例53の方法に従い、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1- [4-(トリフルオロメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール(1.22g) から6-カルボキシ-2-メチル-1- [4-(トリフルオロメチル) ベンジル] ベンズィミダゾール(1.24)(1.07g)を得た。

#### [化合物(124)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.85(3H, s), 5.92(2H, s), 7.50(2H, d, J=8.1Hz), 7.74(2H, d, J=8.1Hz), 7.88(1H, d, J=8.5Hz), 8.07(1H, d, J=8.5Hz), 8.31(1H, s), 13.3(1H, br s).

**〈実施例**57;6-カルボキシー1-(3,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(125)の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、1-(3,4-ジクロロベンジル) <math>-6-ェトキシカルボニルー2-メチルベンズイミダゾール (0.76g) か56-カルボキシ-1-(3,4ージクロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (125) (0.55g) を得た。

#### [化合物(125)の物性]

「H-NMR(DMSO-d6, 6): 2.56(3H, s), 5.61(2H, s), 6.98(1H, dd, J=8.4 及び 1.9Hz), 7.46(1H, d, J=1.9Hz), 7.59(1H, d, J=8.3Hz), 7.63(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(1H, dd, J=8.4 及び 1.4Hz), 8.07(1H, s), 12.76(1H, s)。

**〈実施例** 58 ; 1-ペンジルー6-カルポキシー2-n-プロピルペンズイミダゾール (126) の合成 >

1-ベンジルー6-エトキシカルボニルー2-n-プロピルベンズイミダゾール(0.97g)に10%水酸化ナトリウム水溶液(3.61g)とエタノール(<math>5m1)と水(3m1)を加え、1時間加熱還流した。10%塩酸で反応液をpH6に調整した。減圧濃縮し 得られた残渣にエタノールを加え、無機塩を違別した。滤液を減圧濃縮して、1-ベンジルー6-カルボキシー2-n-プロピルベンズイミダゾール(<math>126)(0.85g)を得た。

## [化合物(126)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, る): 0.94(3H, t, J=7.4Hz), 1.73-1.81(2H, m), 2.85(2H, t, J=7.3Hz), 5.59(2H, s), 7.07(2H, dd, J=1.1 及び 8.3Hz), 7.27(1H, t, J = 7.3Hz), 7.33(2H, t, J=7.4Hz), 7.65(1H, d, J=8.4Hz), 7.79(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.04(1H, s)。

<実施例 59; 6-カルポキシ-1-(3-クロロベンジル) -2-n-プロビルベンズイミダゾール (127) の合成>

実施例 580方法に従い、1-(3-0)000 -6-100 -6-100 -2-100 -2-10 -2-

# [化合物(127)の物性]

 $^{1}$ H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.94(3H, t, J=7.3Hz), 1.70-1.79(2H, m), 2.83(2H, t, J=7.4Hz), 5.59(2H, s), 6.94(1H, s), 7.15(1H, s), 7.34(2H, d, J=4.4Hz), 7.59(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(1H, d, J=8.1Hz), 8.02(1H, s).

<実施例 60; 6-カルポキシー 2-メチルー 1- (2-ニトロベンジル) ベンズイミダゾール (128) の合成>

実施例 580方法に従い、6-エトキシカルボニルー <math>2-メチルー1-(2-ニトロペンジル) ペンズイミダゾール (0.61g) から、6-カルボキシー <math>2-メチル -1-(2-ニトロペンジル) ペンズイミダゾール (128) (0.35g) を得た。 [化合物 (128) の物性]

"H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.51(3H, s), 5.96(2H, s), 6.33(1H, d, J=7.0Hz), 7. 55-7.62(2H, m), 7.66(1H, d, J=8.3Hz), 7.81(1H, d, J=8.4Hz), 8.06(1H, s), 8.24(1H, d, J=7.0Hz), 12.66(1H, s).

 $1-(2-\rho \Box \Box \sim ) -6-x$ トキシカルポニルー2-メチルベンズイミダゾール (1.456g) にエタノール (15 $\Box$ 1) 及び5%水酸化ナトリウム水溶液 (10.6g) を加え一時間遺流した。反応液を冷却した後、10%塩酸でpH6に調整した。沈殿物を集め、水洗し、減圧乾燥することにより、6-カルポキシー $1-(2-\rho\Box \sim )$ ンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (121) (0.645g) を得た。

**<実施例**62;6-カルポキシー1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(129)の合成>

1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (0.94g) に10%水酸化ナトリウム水溶液 (3.10g) とエタノール (10m l) を加え、1時間加熱還流した。10%塩酸で反応液をpH6に調整した。析出した結晶を適別し乾燥することにより、<math>6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (129) を0.68g得た。

[化合物(129)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, る): 2.52(3H, s), 5.61(2H, s), 6.54(1H, d, J=8.4Hz), 7.33(1H, dd, J=8.4 及び 2.1Hz), 7.64(1H, d, J=8.4Hz), 7.74(1H, d, J=2.1Hz), 7.81(1H, dd, J=8.4 及び 1.5Hz), 7.98(1H, s), 12.72(1H, s)。

<実施例 6 3;1-(ピフェニル-4-イルメチル) -6-カルポキシ-2-メチルペンズイミダゾール (130) の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、1-(ピフェニルー4ーイルメチル) <math>-6-エトキシカルポニルー2-メチルペンズイミダゾール(1.10g)か51-( $\ell$ フェニルー4-イルメチル)-6-カルポキシー2-メチルペンズイミダゾール(1 3 0)(0.83g)を得た。

[化合物 (130) の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.53(3H, s), 5.61(2H, s), 7.18(2H, d, J=8.2Hz), 7.34(1H, m), 7.43(2H, m), 7.62(5H, m), 7.79(1H, dd, J=1.6 及び 8.5Hz), 8.09(1H, d, J=1.0Hz), 12.72(1H, br s)。

<実施例64;1-(4-t-ブチルベンジル)-6-カルポキシ-2-メチルベン ズイミダゾール(131)の合成>

実施例53の方法に従い、1- (4-t-プチルベンジル) -6-エトキシカルボ ニルー2-メチルベンズイミダゾール(1.34g)から1-(4-t-ブチルベンジル) -6-カルポキシ-2-メチルベンズイミダゾール(131)(0.55g)を得た

## [化合物(131)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 1.22(9H, s), 2.57(3H, s), 5.52(2H, s), 7.03(2H, d, J=8.2Hz), 7.35(1H, d, J=8.3Hz), 7.60(1H, d, J=8.4Hz), 7.78(1H, dd, J=8.2Hz) 4 及び 1.5Hz)、8.06(1H, s)、12.71(1H, s)。

<実施例65;6-カルボキシ-2-メチル-1-(2-メチルベンジル)ベンズイミダゾール(132)の合成>

実施例53の方法に従い、6-エトキシカルポニルー2-メチルー1-(2-メチ ルベンジル) ベンズイミダゾール (0.81g) から6-カルポキシー2-メチルー1-(2-メチルベンジル) ベンズイミダゾール (132) (0.49g) を得た。

### [化合物(132)の物性]

'H-NME(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.41(3H, s), 2.48(3H, s), 5.55(2H, s), 6.14(1H, d, J=7.6Hz), 7.02(1H, t, J=7.4Hz), 7.17(1H, t, J=7.3Hz), 7.26(1H, d, J=7.4Hz)Hz), 7.65(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(1H, dd, J=8.4 及び 1.4Hz), 7.97(1H, d, J =1.1Hz), 12.71(1H, s).

<実施例66;6-カルボキシー1-(2-メトキシベンジル)-2-メチルベン ズイミダゾール(133)の合成>

実施例53の方法に従い、6-エトキシカルポニルー1-(2-メトキシベンジ ル) -2-メチルベンズイミダゾール (1.63g) から6-カルボキシー1- (2-メ トキシベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール(133)(1.00g)を得た。 [化合物 (133) の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.55(3H, s), 3.81(3H, s), 5.42(2H, s), 6.77(1H, m), 6.85(1H, m), 7.05(1H, m), 7.28(1H, m), 7.58(1H, m), 7.76(1H, m), 7.99(1H, s), 12.65(1H, br s),

<実施例 67; 6-カルボキシ-1-(4-メトキシベンジル) <math>-2-メチルベン ズイミダゾール (134) の合成>

実施例53の方法に従い、6-エトキシカルボニル<math>-1-(4-メトキシベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (1.27g) から<math>6-カルボキシ-1-(4-メトキシベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (134) (0.99g) を得た。

[化合物(134)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.86(3H, s), 3.71(3H, s), 5.69(2H, s), 6.92(2H, d, J=8.4Hz), 7.27(2H, d, J=8.4Hz), 7.84(1H, d, J=8.5Hz), 8.04(1H, d, J=8.5Hz), 8.33(1H, s), 13.25(1H, br t).

<実施例 68; 6-カルボキシー2-メチルー1- [2- (ペンゼンスルホニルメチル) ペンジル] ペンズイミダゾール (135) の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、6-エトキシカルボニルー2-メチルー1- [2- (ベンゼンスルホニルメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール (0.89g) から6-カルボキシー2-メチルー1- [2- (ベンゼンスルホニルメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール  $(1\ 3\ 5)$  (0.74g) を得た。

[化合物(135)の物性]・

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.44(3H, s), 4.99(2H, s), 5.71(2H, s), 6.08(1H, d, J=6.5Hz), 7.12-7.20(3H, m), 7.64-7.70(3H, m), 7.77-7.83(2H, m), 7.89(2H, s), 7.90(1H, s), 12.71(1H, s).

<実施例 69; 6-カルボキシー1-(2-シアノベンジル) <math>-2-メチルベンズ イミダゾール (136) の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、1-(2-シアノベンジル) -6-(2-シアノベンジ ルオキシカルボニル) -2-メチルベンズイミダゾール (2.04g) から6-カルボキ

シー1- (2-シアノベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (136) (1.14g) を得た。

[化合物(136)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6, る): 2.54(3H, s), 5.80(2H, s), 6.78(1H, d, J=7.8Hz), 7.51(1H, t, J=7.4Hz), 7.61(1H, dt, J=7.8 及び 1.2Hz), 7.64(1H, d, J=8.4Hz), 7.80(1H, dd, J=8.4 及び 1.5Hz), 7.94(1H, d, J=6.7Hz), 8.00(1H, d, J=1.1Hz), 12.70(1H, s)。

<実施例70;6-カルポキシー1-(ピフェニルー2-イルメチル)-2-メチルペンズイミダゾール(137)の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、1-(ピフェニル-2-イルメチル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルペンズイミダゾール (1.31g) から<math>6-カルボキシ-1-(ピフェニル-2-イルメチル)-2-メチルペンズイミダゾール (1.37) (1.07g) を得た。

[化合物 (137) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6, る): 2.32(3H, s), 5.45(2H, s), 6.61(1H, d, J=7.7Hz), 7.26(1H, dt, J=7.7 及び 1.4Hz), 7.31(1H, dd, J=7.5 及び 1.3Hz), 7.36(1H, dt, J=7.5 及び 0.7Hz), 7.40-7.46(1H, m), 7.46-7.52(4H, m), 7.57(1H, d, J=8.4Hz), 7.76(1H, dd, J=7.9 及び1.5Hz), 7.86(1H, d, J=1.2Hz), 12.72(1H, s)。

<実施例71; 1-ペンジル-6-カルポキシー2ーメチルペンズイミダゾール (138) の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、1 ーベンジルー6 ーエトキシカルポニルー2 ーメチルベンズイミダゾール (0.71g) か5 1 ーベンジルー6 ーカルボキシー2 ーメチルベンズイミダゾール (138) (0.59g) を得た。

[化合物(138)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.56(3H, s), 5.57(2H, s), 7.11(1H, d, J=8.0Hz), 7.

27(1H, t, J=7.2Hz), 7.32-7.35(2H, m), 7.61(1H, d, J=8.3Hz), 7.79(1H, dd, J=8.4 及び 1.3Hz), 8.06(1H, s), 12.75(1H, s)。

実施例53の方法に従い、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(2-ナフチルメチル) ベンズイミダゾール(1.28g) から<math>6-カルボキシ-2-メチル-1-(2-ナフチルメチル) ベンズイミダゾール(139)(0.80g) を得た。

#### [化合物(139)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.61(3H, s), 5.74(2H, s), 7.29(1H, d, J=8.6Hz), 7. 46-7.52(2H, m), 7.59(1H, s), 7.63(1H, d, J=8.3Hz), 7.78-7.92(4H, m), 8.0 9(1H, s), 12.68(1H, s).

<実施例 7 3;1-(ピフェニル-4-イルメチル) -6-カルポキシ-2-エチルペンズイミダゾール (1 4 0) の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、1-(ピフェニルー4ーイルメチル) <math>-6-ェトキシ カルボニルー2-ェチルベンズイミダゾール (2.07g) から<math>1-(ピフェニルー4-イルメチル) -6-カルボキシー<math>2-ェチルベンズイミダゾール (140) (1.70g) を得た。

#### [化合物(140)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, る): 1.32(3H, t, J=7.4Hz), 2.94(2H, q, J=7.5Hz), 5.63(2 H, s), 7.16(2H, d, J=8.2Hz), 7.34(1H, t, J=7.4Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.78(5H, n), 7.81(1H, dd, J=1.4 及び 8.4Hz), 8.10(1H, d, J=1.2Hz), 12.73(1H, s)。

<実施例74;5-カルポキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズ イミダゾール(141)の合成>

実施例53の方法に従い、1-(2-クロロベンジル)-5-エトキシカルボニル <math>-2-メチルベンズイミダゾール(3.70g)から5-カルボキシ-1-(2-クロロベ

ンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (141) (2.48g) を得た。 [化合物 (141) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6, る): 2.49(3H, s), 5.57(2H, s), 6.53(1H, d, J=7.8Hz), 7.22(1H, t, J=7.6Hz), 7.33(1H, t, J=7.6Hz), 7.44(1H, d, J=8.4Hz), 7.54(1H, d, J=8.0Hz), 7.77(1H, dd, J=1.6 及び 8.5Hz), 8.16(1H, d, J=1.3Hz), 12.71(1H, br s)。

実施例 5 3 の方法に従い、5-エトキシカルポニルー 2-メチルー1- (2-ニトロベンジル)ベンズイミダゾール(0.26g)から、5-カルポキシー 2-メチルー 1- (2-ニトロベンジル)ベンズイミダゾール(1 4 2)(0.15g)を得た。 [化合物(1 4 2)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, る): 2.49(3H, s), 5.91(2H, s), 6.36(1H, dd, J=7.2 及び 1.8Hz), 7.52(1H, d, J=8.5Hz), 7.55-7.62(2H, m), 7.77(1H, dd, J=8.5 及び1.5Hz), 8.18(1H, d, J=1.3Hz), 8.24(1H, dd, J=7.4 及び 1.6Hz), 12.69(1H, s)。

<実施例76;2-ペンジル-5-カルボキシ-1-(2-クロロペンジル)ペンズイミダゾール(143)の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、2ーペンジルー1ー(2ークロロペンジル) -5ーエトキシカルボニルペンズイミダゾール(0:635g)から2ーペンジルー5ーカルボキシー1ー(2ークロロペンジル)ペンズイミダゾール(1 4 3)(0.488g)を得た。 [化合物(1 4 3)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ): 4.27(2H, s), 5.57(2H, s), 6.27(1H, d, J=7.1Hz), 7.06(1H, t), 7.10-7.29(6H, m), 7.39(1H, d, J=8.6Hz), 7.47(1H, d, J=7.9Hz), 7.78(1H, dd, J=1.4 及び 8.6Hz), 8.21(1H, d, J=1.2Hz), 12.71(1H, br s)。 <実施例 7 7; 2-ベンジルー6ーカルボキシー1ー(2ークロロベンジル) ベン

ズイミダゾール (144) の合成>

実施例53の方法に従い、2-ペンジル-1-(2-クロロペンジル) -6-エトキシカルボニルペンズイミダゾール (1.00g) から<math>2-ペンジル-6-カルボキシ-1-(2-クロロペンジル) ペンズイミダゾール (144) (0.780g) を得た。 [化合物 (144) の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 4.29(2H, s), 5.63(2H, s), 6.28(1H, d, J=7.8Hz), 7.07(1H, t, J=7.6Hz), 7.15(1H, m), 7.19-7.29(5H, m), 7.49(1H, d, J=7.4Hz), 7.70(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(1H, d, J=8.4Hz), 7.91(1H, s), 12.73(1H, br s).

<実施例78; 2-ペンジルー5-カルボキシー1-(2, 4-ジクロロペンジル)ペンズイミダゾール(145)の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、2 ーベンジルー1 ー (2, 4 ージクロロベンジル) -5 ーエトキシカルボニルベンズイミダゾール (0.50g) から2 ーベンジルー5 ーカルボキシー1 ー (2, 4 ージクロロベンジル) ベンズイミダゾール (145) (0.40g) を得た。

[化合物(145)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6, る): 4.28(2H, s), 5.55(2H, s), 6.19(1H, d, J=8.4Hz), 7.08-7.22(6H, m), 7.41(1H, d, J=8.4Hz), 7.62(1H, d, J=2.2Hz), 7.79(1H, dd, J=1.5 及び 8.6Hz), 8.22(1H, s), 12.72(1H, br s)。

実施例 5 3 の方法に従い、2ーベンジルー1ー(2, 4ージクロロベンジル)-6 ーエトキシカルボニルベンズイミダゾール(0.48g)から2ーベンジルー6ーカルボキシー1ー(2, 4ージクロロベンジル)ベンズイミダゾール(1 4 6)(0.35g)を得た。

[化合物(146)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 4.30(2H, s), 5.61(2H, s), 6.19(1H, d, J=8.4Hz), 7.09-7.22(6H, m), 7.64(1H, d, J=2.1Hz), 7.71(1H, d, J=8.4Hz), 7.82(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 7.94(1H, d, J=1.2Hz), 12.78(1H, br s)。

く実施例80;1-(ヒフェニル-4-イルメチル)-6-カルポキシ-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール(147)の合成>

実施例53の方法に従い、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-エトキシ カルボニル-2-トリフルオロメチルペンズイミダゾール (0.690g) から1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-カルボキシ-2-トリフルオロメチルペンズイミダゾール (147) (0.483g) を得た。

## [化合物(147)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 5.87(2H, s), 7.18(2H, d, J=8.2Hz), 7.35(1H, t, J=7.4Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.67(4H, m), 7.98(2H, d, J=0.7Hz), 8.3 2(1H, s), 13.15(1H, s).

<実施例81;1-(ピフェニル-4-イルメチル)-5-カルポキシー2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール(148)の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、1- (ピフェニルー4ーイルメチル) -5-エトキシカルボニルー2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール (0.38g) から1- (ピフェニルー4-イルメチル) -5-カルボキシー2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール (1 4 8) (0.270g) を得た。

#### 「化合物(148)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 5.80(2H, s), 7.19(2H, d, J=6.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.2Hz), 7.43(2H, t, J=7.3Hz), 7.82(1H, d, J=8.7Hz), 8.04(1H, d, J=8.7Hz), 8.45(1H, s).

3-アセチルアミノー4-ニトロ安息香酸エチル (3.00g) に 還元鉄 (6.64g)、

エタノール (48ml) 及び酢酸 (24ml) を加え、12時間加熱還流した。濾過助剤を用いて固形物を除去し、濾液を減圧濃縮した。残渣にエタノール (100ml) と35% 塩酸 (5.2g) を加え、5時間加熱還流した。反応液は炭酸水素ナトリウム (6.3g) で中和し、濾過して得られた濾液を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル (70ml) と水 (70ml) を加え分液した。有機層は水で3回洗浄し、水層は酢酸 エチルで3回抽出を行なった。得られた有機層を減圧濃縮すると、5-エトキシカルボニルー2-メチルベンズイミダゾール (149) の粉末1.53gを得た。

# [化合物(149)の物性]

"H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.41(3H, t, J=6.9Hz), 2.67(3H, s), 4.40(2H, q, J=7.1 Hz), 7.55(1H, d, J=8.4Hz), 7.96(1H, dd, J=8.4 及び 1.5Hz), 8.27(1H, d, J=1.4Hz)。

**<実施例 8 3 ; 2**ーペンジルー5ーエトキシカルポニルペンズイミダゾール (150) の合成**>** 

3-ニトロー4-フェニルアセチルアミノ安息香酸エチル (3.60g) のエタノール (47ml)、酢酸 (23ml) 及び還元鉄 (6.4g) の混合物を4時間加熱還流した。固体を濾別、濾液を濃縮した。残渣にエタノール (50ml) と35%塩酸 (5g) を加え、加熱還流下で40時間撹拌した。炭酸水素ナトリウムで中和し、クロロホルム抽出した。有機層を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、2-ベンジルー5-エトキシカルボニルベンズイミダゾール (150)を2.30g得た。

[化合物 (150) の物性]

'H-NME(CDC1<sub>3</sub>, る): 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 4.26(2H, s), 4.37(2H, q, J=7.1 Hz), 7.22-7.36(5H, m), 7.50(1H, d, J=8.6Hz), 7.94(1H, dd, J=1.5 及び 8.6 Hz), 8.23(1H, d, J=1.3Hz)。

<実施例84、85;6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(2-ニトロペンジル)ペンズイミダゾール(151)及び5-エトキシカルボニル-2-メチル

47

-1-(2-ニトロペンジル)ペンズイミダゾール(152)の合成>

5-xトキシカルボニルー2-メチルベンズイミダゾール(1.00g)にN, Nージメチルホルムアミド(15m1)、臭化2-ニトロベンジル(1.59g)及び炭酸水素ナトリウム(1.23g)を加え、60 でで1時間加熱した。反応液に酢酸エチル(70m1)と水(70m1)を加え分液した後、有機層は水で3回洗浄し、水層は酢酸エチルで3回抽出を行なった。得られた有機層を減圧濃縮して、6-エトキシカルボニルー2-メチルー1-(2-ニトロベンジル)ベンズイミダゾールと5-エトキシカルボニルー2-メチルー1-(2-ニトロベンジル)ベンズイミダゾールの混合物を得た。中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: ヘキサン/酢酸エチル=1/4 -0/100)で精製することにより、6-エトキシカルボニルー2-メチルー1-(2-ニトロベンジル)ベンズイミダゾール(1.51)(0.614g)と5-エトキシカルボニルー2-メチルー1-(2-ニトロベンジル)ベンズイミダゾール(1.51)(0.614g)と5-エトキシカルボニルー2-メチルー1-(2-ニトロベンジル)ベンズイミダゾール(1.51)(0.614g)と5-エトキシカルボニルー2-メチルー1-(2-ニトロベンジル)ベンズイミダゾール(1.51)(0.614g)と5-エトキシカルボニルー2-メチルー1-(2-ニトロベンジル)ベンズイミダゾール(1.51)(0.259g)を得た。

### [化合物(151)の物性]

'H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 1.38(3H, t, J=7.2Hz), 2.56(3H, s), 4.37(2H, q, J=7.1 Hz), 5.84(2H, s), 6.41(1H, d, J=6.8Hz), 7.44-7.53(2H, m), 7.78(1H, d, J=8.6Hz), 7.88(1H, s), 8.02(1H, dd, J=8.3 及び 1.5Hz), 8.30(1H, dd, J=7.9 及び 1.5Hz)。

## [化合物(152)の物性]

"H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 1.42(3H, t, J=7.0Hz), 2.56(3H, s), 4.40(2H, q, J=7.0Hz), 5.80(2H, s), 6.43(1H, dd, J=7.6 及び 1.0Hz), 7.14(1H, d, J=8.3Hz), 7.45-7.53(2H, m), 7.95(1H, dd, J=8.4 及び 1.5Hz), 8.27(1H, dd, J=8.0 及び 1.7Hz), 8.48(1H, d, J=1.2Hz)。

実施例84、85の方法に従い、2-ペンジル-5-エトキシカルボニルベンズイミダゾール (2.37g) と奥化2-クロロベンジル (3.94g) から2-ペンジル-1-(2-クロロベンジル) -6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール (153) (1.06g) と<math>2-ペンジル-1-(2-クロロベンジル) -5-エトキシカルボニルベンズイミダゾール (154) (0.640g) を得た。

# [化合物(153)の物性]

"H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.83(3H, t, J=7.1Hz), 4.23(2H, s), 4.35(2H, q, J=7.1 Hz), 5.36(2H, s), 6.23(1H, d, J=7.8Hz), 6.97(1H, t, J=7.6Hz), 7.11-7.45(7H, m), 7.85(1H, d, J=8.5Hz), 7.91(1H, s), 8.02(1H, dd, J=1.2 及び 8.6Hz)。

# [化合物(154)の物性]

'H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 1.41(3H, t, J=7.1Hz), 4.25(2H, s), 4.41(2H, q, J=7.1 Hz), 5.33(2H, s), 6.22(1H, d, J=6.9Hz), 6.97(1H, t, J=7.6Hz), 7.12-7.28 (7H, m), 7.40(1H, d, J=8.0Hz), 7.95(1H, dd, J=1.6 及び 8.6Hz), 8.60(1H, d, J=1.4Hz)。

<実施例 8.8.89; 2-ペンジル-1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルポニルベンズイミダゾール(155)及び<math>2-ペンジル-1-(2,4-ジクロロベンジル)-5-エトキシカルポニルベンズイミダゾール(156)の合成>

実施例 8 4、8 5の方法に従い、2-ペンジルー5-エトキシカルボニルベンズイミダゾール (2.37g) と臭化2、<math>4-ジクロロベンジル (4.45g) から2-ペンジルー1-(2,4-ジクロロベンジル) -6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール (155) (0.49g) と<math>2-ペンジル-1-(2,4-ジクロロベンジル) -5-エトキシカルボニルベンズイミダゾール (156) (0.52g) を得た。

## [化合物(155)の物性]

 $^{1}H-NMR(CDCl_{3}, \delta): 1.39(3H, t), 4.24(2H, s), 4.37(2H, q), 5.32(2H, s),$ 

6.08(1H, d, J=8.3Hz), 6.90(1H, d, J=8.4Hz), 7.12-7.24(5H, m), 7.41(1H, s), 7.84(1H, d, J=8.4Hz), 7.88(1H, s), 8.03(1H, d, J=8.4Hz).

[化合物(156)の物性]

「H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 1.42(3H, t, J=7.1Hz), 4.25(2H, s), 4.41(2H, q, J=7.1 Hz), 5.28(2H, s), 6.07(1H, d, J=8.4Hz), 6.90(1H, dd, J=1.9 及び 8.4Hz), 7.08-7.28(6H, m), 7.40(1H, d, J=2.1Hz), 7.96(1H, dd, J=1.3 及び 8.3Hz), 8.56(1H, d, J=0.9Hz)。

<実施例90;5-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール (157) の合成>

3-アミノー4-ニトロー安息香酸エチル (4.00g) のメタノール (100ml) 溶液に5%パラジウム/炭素 (0.50g) を加え、水素雰囲気下、50°Cで16時間撹拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮することにより3,4-ジアミノ安息香酸エチルを得た。これにトリフルオロ酢酸 (20ml) を加え、60°Cで2時間撹拌した。反応液を 濃縮し、クロロホルムを加えて析出した結晶を濾別、乾燥することにより5-エトキシカルボニルー2ートリフルオロメチルベンズイミダゾール (157) を4.46g得た。

[化合物(157)の物性]

'H-NME(DMSO-d6, る): 1.36(3H, t, J=7.0Hz), 4.36(2H, q, J=7.0Hz), 7.82(1 H, d, J=8.5Hz), 7.99(1H, dd, J=1.5 及び 8.7Hz), 8.33(1H, s)。

実施例 8.4、8.5の方法に従い、5-エトキシカルポニルー2-トリフルオロメチルペンズイミダゾール(2.00g)と4-プロモメチルピフェニル(10.08g)から1-(ピフェニルー4-イルメチル)-6-エトキシカルポニルー2-トリフルオロ

メチルベンズイミダゾール(158)(0.69g)と1-(27x=2x-4-4x) 5x=2x+2x=2x+3 5x=2x+3 5x=2x+3

[化合物(158)の物性]

「H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 1.39(3H, t), 4.38(2H, q), 5.64(2H, s), 7.18(2H, d, J=8.2Hz), 7.34(1H, t, J=7.4Hz), 7.42(2H, t, J=7.4Hz), 7.52-7.57(4H, m), 7.95(1H, d, J=8.8Hz), 8.09(2H, dd, J=1.4 及び 8.8Hz), 8.14(1H, d, J=1.1Hz).

[化合物(159)の物性]

'H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 1.40(3H, t), 4.40(2H, q), 5.59(2H, s), 7.16(2H, d, J=8.1Hz), 7.34(2H, t, J=6.2Hz), 7.41(2H, t, J=7.5Hz), 7.53(4H, m), 8.08(1H, dd, J=1.3 及び 9.1Hz), 8.65(1H, s)。

<製造例38;1-(2-クロロベンジル) -6-ヒドロキシメチル-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

水素化リチウムアルミニウム (1.54g) のテトラヒドロフラン (20m1) 溶液に、 $20\sim25$   $^{\circ}$   $^{\circ}$ 

#### [化合物の物性]

'H-NMR(CDC1<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.53(3H, s), 4.77(2H, s), 5.39(2H, s), 6.40(1H, d, J=7.7Hz), 7.08(1H, t, J=7.7Hz), 7.20-7.28(3H, m), 7.45(1H, d, J=7.9Hz),

7.70(1H, d, JH=8.2Hz)

<製造例39;1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-ヒドロキシメチル-2-メチルペンズイミダゾールの製造>

製造例38の方法に従い、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール(5.30g)と水素化リチウムアルミニウム(2.17g)から1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-ヒドロキシメチル-2-メチルベンズイミダゾール(3.72g)を得た。

### [化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.59(3H, s), 4.78(2H, s), 5.37(2H, s), 7.11(2H, d, J=8.3Hz), 7.24(1H, d, J=8.3Hz), 7.30-7.37(2H, m), 7.42(2H, t), 7.51-7.56(4H, m), 7.70(1H, d, J=8.2Hz).

<製造例40;1-(2-クロロペンジル)-6-クロロメチル-2-メチルペン ズイミダゾール塩酸塩の製造>

1- (2-クロロベンジル) -6-ヒドロキシメチルー2-メチルベンズイミダゾール (3.56g) に塩化チオニル (5ml) を加え、室温で20分、80℃で20分撹拌した。過剰の塩化チオニルを減圧留去した後、残渣をクロロホルム (10ml) に溶解し、ヘキサンを加えて結晶化した。結晶を濾別、ヘキサン洗浄、乾燥することにより、1- (2-クロロベンジル) -6-クロロメチルー2-メチルベンズイミダゾール塩酸塩を4.07g得た。

#### [化合物の物性]

'H-NME(CDCl<sub>3</sub>, δ): 3.01(3H, s), 4.68(2H, s), 5.61(2H, s), 6.71(1H, d, J=7.5Hz), 7.24-7.29(1H, m), 7.38(1H, t, J=7.7Hz), 7.44(1H, s), 7.52(2H, d, J=8.2Hz), 7.92(1H, d, J=8.4Hz).

<製造例41;1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-クロロメチル-2-メ チルベンズイミダゾールの製造>

1- (ピフェニルー4-イルメチル) -6-ヒドロキシメチルー2-メチルペンズ

イミダゾール (3.62g) のクロロホルム溶液 (30ml) に塩化チオニル (2ml) を室温で加え、60°Cで1時間撹拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、反応を停止し、クロロホルム層を水洗、乾燥した。溶媒を減圧留去した後、酢酸エチルを加えて結晶化させた。結晶を濾別、酢酸エチルで洗浄後、乾燥することにより1 - (ピフェニルー4ーイルメチル) ー6ークロロメチルー2ーメチルベンズイミダゾールを2.04g得た。

#### [化合物の物性]

'H-NME(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.67(3H, s), 4.71(2H, s), 5.40(2H, s), 7.12(2H, d, J=8.2Hz), 7.31-7.38(3H, m), 7.43(2H, t), 7.52-7.58(4H, m), 7.75(1H, d, J=8.2Hz).

<製造例 42; 1-(2-クロロベンジル) -6-ホルミル-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

### [化合物の物性]

'H-NME(CDCl<sub>3</sub>, る): 2.61(3H, s), 5.48(2H, s), 6.42(1H, d, J=7.8Hz), 7.11 (1H, t, J=7.6Hz), 7.27(1H, t), 7.48(1H, d, J=8.0Hz), 7.76(1H, s), 7.81(1H, dd, J=1.4 及び 8.3Hz), 7.86(1H, d, J=8.3Hz), 10.02(1H, s)。

IR(KBr) : 1676cm<sup>-1</sup>.

mp: 124.1-125.2℃。

<製造例43; 1-(2-)ロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾー $\mu-6$ -アセトニトリルの製造>

1- (2-クロロベンジル) -6-クロロメチル-2-メチルベンズイミダゾール

(1.20g) のジメチルスルホキシド (10ml) 溶液にシアン化カリウム (0.450g) 及び18-クラウンー6 (0.450g) を加え、室温で18時間撹拌した。クロロホルムと水と少量のアンモニア水を加え、抽出した。有機層を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: クロロホルム/メタノール=20/1) で精製することにより、1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾールー6-アセトニトリル (0.500g) を得た。

### [化合物の物性]

'H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.52(3H, s), 3.80(2H, s), 5.37(2H, s), 6.40(1H, d, J=7.6Hz), 7.09(1H, t), 7.10-7.19(2H, m), 7.23(1H, t), 7.44(1H, d, J=7.9Hz), 7.70(1H, d, J=8.2Hz).

<製造例44;6-カルボキシー1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダゾールの製造>

米国特許第5294631号に記載の方法で合成した4-アミノー3- (2-クロロベンジル) アミノ安息香酸 (0.490g) に98X嬢酸 (0.5ml) を加え、1時間遺流した。 反応液に析出した固体を集めた。水洗後、乾燥することにより6-カルポキシー1 - (2-クロロベンジル) ベンズイミダゾールを0.468g得た。

#### [化合物の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, る): 5.69(2H, s), 7.02(1H, dd, J=1.5 及び 7.7Hz), 7.30(1H, t, J=7.5Hz), 7.36(1H, dt, J=1.7 及び 7.5Hz), 7.53(1H, dd, J=1.3 及び 7.9Hz), 7.75(1H, d, J=8.4Hz), 7.83(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.09(1H, s), 8.54(1H, s), 12.8(1H, br s)。

<実施例 93; 1-(2-クロロベンジル) -6-エトキシカルポニル-2-メチルベンズイミダゾール (92) の合成>

4-アセチルアミノ-3-アミノ安息香酸エチル (86.0g) と炭酸カリウム (37.3g) のエタノール (750ml) 溶液に臭化2-クロロベンジル (100g) を加え、60℃で14時間撹拌した。固体を濾別し、濾液を500mlまで減圧濃縮した。35%塩酸 (38.4ml)

.7g) を加え、 $60^{\circ}$ Cで2時間撹拌した。固体を濾別後、炭酸水素ナトリウムで中和した後、エタノールを減圧留去した。酢酸エチルと水を加え、抽出した(3回)。有機層を水洗、乾燥後、有機層が300mlになるまで溶媒を留去した。析出した 結晶を濾別し、エタノールから再結晶することにより、1-(2-000ペンジル)-6-エトキシカルボニルー2-メチルベンズイミダゾールを54.3g得た。また 、すべての濾液を集め、濃縮して得られた結晶をエタノールから再結晶することにより、1-(2-000ペンジル)-6-エトキシカルボニルー2-メチルベンズイミダゾール(92)を18.1g得た。

[化合物(92)の物性]

「H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 2.57(3H, s), 4.37(2H, q, J=7.1 Hz), 5.46(2H, s), 6.41(1H, d, J=7.8Hz), 7.10(1H, t, J=7.8Hz), 7.25(1H, t), 7.47(1H, d, J=8.0Hz), 7.75(1H, d, J=8.4Hz), 7.94(1H, s), 8.00(1H, d d, J=1.5 及び 8.4Hz)。

mp: 126.0-127.0°C.

<実施例94;6-カルポキシー1-(2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール(121)の合成>

1- (2-クロロベンジル) -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダ ゾール (60.0g) に10%水酸化ナトリウム水溶液 (240g) とエタノール (200ml) を加え、2時間加熱還流した。冷却後、反応液を10%塩酸でpH6に調整し、析出した 結晶を濾別、乾燥すると6-カルポキシ-1- (2-クロロベンジル) -2-メチル ペンズイミダゾール (121) (54.7g) を得た。

[化合物(121)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.51(3H, s), 5.62(2H, s), 6.54(1H, d, J=7.7Hz), 7. 23(1H, t, J=7.5Hz), 7.33(1H, t, J=7.7Hz), 7.55(1H, d, J=8.0Hz), 7.63(1H, d, J=8.4Hz), 7.79(1H, d, J=8.4Hz), 7.95(1H, s).

mp : 300.8-303.0℃

1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾールー6-アセトニトリル (0.500g) に10%塩酸を加え、15時間加熱還流した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルム抽出した。有機層を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:クロロホルム/メタノール=9/1~4/1)で精製することにより、1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾールー6-酢酸 (160) (0.170g) を得た。

[化合物(160)の物性]

'H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.42(3H, s), 3.56(2H, s), 5.15(2H, s), 6.33(1H, d), 6.96(1H, t), 7.03(1H, s), 7.13(2H, m), 7.35(1H, d, J=7.9Hz), 7.62(1H, d), 8.90(1H, br s).

<実施例96;1-(2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール-6-アクリル酸メチル(161)の合成>

1- (2-クロロベンジル) -6-ホルミルー2-メチルベンズイミダゾール (2.73g) の1,4-ジオキサン (50ml) 溶液にトリフェニルホスホラニル酢酸メチル (4.49g) を加え、加熱還流下で6時間撹拌した。反応液を冷却後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液:クロロホルム/メタノール=9/1) で精製することにより1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾールー6-アクリル酸メチル (161) の粗精製物を7.43g得た。この粗精製物はすぐさま次の反応に用いた。

<実施例97;1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾーN-6-アクリル酸(162)の合成>

上記の1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール-6-アクリル酸メチルの粗精製物3.29gをエタノール (20ml) に溶かし、5%水酸化ナトリウム水溶液 (10.1g) を加え、2時間還流した。塩酸水溶液で反応液を中和し、溶媒

を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶解液: クロロホルム/メタノール=9/1~6/1) で精製することにより、1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-アクリル酸(162)を1.10g得た。[化合物(162)の物件]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.56(3H, s), 5.65(2H, s), 6.54(1H, d, J=15.9Hz), 6 .62(1H, d, J=7.6Hz), 7.25(1H, t), 7.35(1H, t), 7.56(1H, d, J=8.1Hz), 7.6 0-7.70(3H, m), 7.99(1H, s), 12.35(1H, br s).

く実施例 9.8; 6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (1.6.3) の合成 >

6-カルボキシー1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (45.0g) のN, Nージメチルホルムアミド (950ml) 溶液にN, N'ーカルボニルジイミダゾール (45.8g) を一度に加え、室温で1時間撹拌した。つづいて、ベンゼンスルホンアミド (47.1g) 及びジアザビシクロウンデセン (35.0g) を加え、100°Cで70時間撹拌した。反応液を冷却し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に水 (300ml) 及びメタノール (200ml) を加え、さらに35%塩酸 (60.7g) を加えて溶液をPH5.5に調整した。析出した結晶を違別、メタノールと水 (1/1) の混合液 (200ml) で洗浄し、乾燥することにより6ーベンゼンスルホニルカルバモイルー1- (2ークロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾールを38.4g得た。また、濾液に水を加えて析出した結晶を違別、水洗し、乾燥することにより13.3gを得た。結晶を合わせ、アセトン (3300ml) と水 (900ml) を加え加熱することにより溶解した。この溶液を加熱下、溶媒を200ml留去し、冷却した。析出した結晶を違別、乾燥することにより6ーベンゼンスルホニルカルバモイルー1- (2ークロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (163)を33.8g得た。

[化合物(163)の物性]

<sup>1</sup>H-NME(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.53(3H, s), 5.46(2H, s), 6.34(1H, d, J=7.8Hz), 7.11(1H, m), 7.27(1H, m), 7.48(1H, m), 7.52(2H, m), 7.60(1H, m), 7.69(1H, d)

, J=8.6Hz), 7.90(1H, m), 8.09(2H, m), 8.11(1H, s), 11.84(1H, br s).

IR(KBr): 1684, 1448cm<sup>-1</sup>

Mass(FAB) : m/e 440(M+1)

mp: 273.5-274.3°C.

<実施例99;6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-エチルベンズイミダゾール(164)の合成>

実施例 9 8 の方法に従い、1-(ピフェニルー4-イルメチル) <math>-2-ェチルー6 ーカルボキシベンズイミダゾール(0.600g)、N, N' ーカルボニルジイミダゾール(0.546g)、ベンゼンスルホンアミド(0.529g)、ジアザピシクロウンデセン(0.512g)から6-ベンゼンスルホニルカルパモイルー1-(ピフェニルー4ーイルメチル) <math>-2-ェチルベンズイミダゾール(164)(<math>0.473g)を得た。

[化合物(164)の物性]

'H-NME(DMSO-d6, る): 1.29(3H, t, J=7.4Hz), 2.88(2H, q, J=7.4Hz), 5.59(2 H, s), 7.16(2H, d, J=8.2Hz), 7.33-7.37(1H, m), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.5 9-7.71(8H, m), 7.74(1H, dd, J=8.4 及び 1.4Hz), 7.98-8.02(2H, m), 8.21(1H, s), 12.43(1H, s)。

 $IR(KBr) : 1684cm^{-1}$ 

mp: 149.5-157.0°C.

<実施例  $1\ 0\ 0$ ; 5-ペンゼンスルホニルカルパモイル-1-(2-クロロペンジル) -2-メチルペンズイミダゾール ( $1\ 6\ 5$ ) の合成>

実施例 9 8 の方法に従い、5 ーカルボキシー1 ー (2 ークロロベンジル) -2 ーメ チルベンズイミダゾール(0.450g)、N, N' ーカルボニルジィミダゾール(0.485g)、ベンゼンスルホンアミド(0.470g)、ジアザビシクロウンデセン(0.456g) から5 ーベンゼンスルホニルカルパモイルー1 ー (2 ークロロベンジル) -2 ーメ チルベンズイミダゾール(1.65)(0.480g)を得た。

[化合物(165)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.53(3H, s), 5.61(2H, s), 6.57(1H, d, J=7.4Hz), 7. 22(1H, t), 7.33(1H, t), 7.50(1H, d, J=8.6Hz), 7.54(1H, dd, J=7.9 及び 0.9Hz), 7.63(2H, t), 7.71(2H, m), 8.00(2H, d, J=7.3Hz), 8.21(1H, d, J=1.4Hz), 12.50(1H, br s)。

IR(KBr): 1685cm-1.

mp : 137.0−138.5°C。

<実施例101;5-(4-クロロベンゼンスルホニルカルバモイル) -1-(2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール(166) の合成>

実施例 9 8 の方法に従い、5-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル) <math>-2-メ チルベンズイミダゾール (0.450g) 、N, N'-カルボニルジイミダゾール <math>(0.485g) 、4-クロロベンゼンスルホンアミド <math>(0.573g) 、ジアザビシクロウンデセン (0.456g) から5-(4-クロロベンゼンスルホニルカルバモイル) <math>-1-(2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール <math>(166) (0.520g) を得た。

[化合物(166)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.49(3H, s), 5.58(2H, s), 6.51(1H, d, J=7.6Hz), 7. 21(1H, t), 7.32(1H, t), 7.45(1H, d, J=8.6Hz), 7.53(1H, d, J=7.8Hz), 7.69 (3H, d, J=8.6Hz), 7.99(2H, d, J=8.6Hz), 8.18(1H, s), 12.58(1H, br s). IR(KBr): 1619cm<sup>-1</sup>.

mp: 261.5-263.0°C.

**<実施例**102;1-(2-クロロベンジル)-2-メチルー<math>5-(2-ナフタレンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール<math>(167)の合成>

実施例 9 8 の方法に従い、5 ーカルボキシー1 ー(2 ークロロベンジル) -2 ーメチルベンズイミダゾール(0.450g)、N, N ーカルボニルジイミダゾール(0.485g)、2 ーナフタレンスルホンアミド(0.620g)、ジアザビシクロウンデセン(0.456g)から1 ー(2 ークロロベンジル) -2 ーメチルー5 ー(2 ーナフタレンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(167)(0.352g)を得た。

# [化合物(167)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.48(3H, s), 5.56(2H, s), 6.49(1H, d, J=7.7Hz), 7. 20(1H, t, J=7.6Hz), 7.31(1H, t, J=7.7Hz), 7.44(1H, d, J=8.6Hz), 7.52(1H, d, J=8.0Hz), 7.66-7.75(3H, m), 7.97(1H, d, J=8.8Hz), 8.04(1H, d, J=8.0Hz), 8.14(1H, d, J=8.8Hz), 8.19(1H, s), 8.23(1H, d, J=8.0Hz), 8.68(1H, s), 12.55(1H, br s).

IR(KBr): 1685cm-1.

**■**p : 236.5−238.0°C。

<実施例103;1-(2-クロロベンジル)-6-メタンスルホニルカルバモイル-2-メチルベンズイミダゾール(<math>168)の合成>

実施例 9 8 の方法に従い、6-カルポキシー1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.500g)、N, N'-カルボニルジィミダゾール(0.539g)、メタンスルホンアミド(0.316g)、ジアザビシクロウンデセン(0.506g)から1-(2-クロロベンジル)-6-メタンスルホニルカルバモイル-2-メチルベンズイミダゾール(1 6 8)(0.564g)を得た。

[化合物(168)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, る): 2.49(3H, s), 3.35(3H, s), 5.60(2H, s), 6.43(1H, d, J=7.8Hz), 7.23(1H, t), 7.34(1H, t, J=7.7Hz), 7.57(1H, d, J=8.0Hz), 7.68(1H, d, J=8.5Hz), 7.81(1H, dd, J=1.7 及び 8.5Hz), 8.13(1H, d, J=1.5Hz), 11.94(1H, br s)。

IR(KBr) : 1670cm<sup>-1</sup>.

**mp**: 302.0−303.0°C.

<実施例104;6-(1-プタンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロペンジル)-2-メテルペンズイミダゾール(<math>169)の合成>

実施例 98 の方法に従い、6-カルボキシー1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.500g)、N、N -カルボニルジイミダゾール(0.539

g)、1-ブタンスルホンアミド (0.456g)、ジアザビシクロウンデセン (0.506g) から6- (1-ブタンスルホニルカルバモイル) -1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (169) (0.595g) を得た。

[化合物(169)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.84(3H, t, J=7.4Hz), 1.38(2H, m), 1.65(2H, m), 2.49(3H, s), 3.49(2H, m), 5.60(2H, s), 6.44(1H, d, J=7.6Hz), 7.23(1H, t, J=7.6Hz), 7.35(1H, t), 7.56(1H, d, J=8.0Hz), 7.68(1H, d, J=8.4Hz), 7.80(1H, dd, J=1.6 及び 8.4Hz), 8.11(1H, d, J=1.4Hz), 11.86(1H, br s)。 IR(KBr): 1684cm<sup>-1</sup>。

 $mp : 214.0 - 217.0 ^{\circ}C_{\circ}$ 

<実施例105;1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(1-オクタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(<math>170)の合成>

実施例 9 8 の方法に従い、6-カルボキシー1-(2-クロロベンジル)-2-メチルペンズイミダゾール(0.400g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.431g)、1-オクタンスホンアミド(0.406g)、ジアザビシクロウンデセン(0.404g)から1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(1-オクタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(1.70)(0.309g)を得た。

[化合物(170)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.82(3H, t, J=7.3Hz), 1.13-1.28(8H, m), 1.32-1.41(2H, m), 1.62-1.71(2H, m), 2.50(3H, s), 3.50(2H, t, J=8.5Hz), 5.61(2H, s), 6.45(1H, d, J=7.7Hz), 7.24(1H, t, J=7.5Hz), 7.35(1H, t, J=7.5Hz), 7.58(1H, d, J=8.0Hz), 7.69(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(1H, d, J=8.5Hz), 8.12(1H, s), 11.86(1H, s).

IE(KBr) : 1674cm-1.

mp: 180.0-183.0°C.

<実施例106;1-(2-クロロベンジル)-2-メチルー6-(2-プロパンス

ルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (171) の合成>

実施例98の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.400g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.431g)、<math>2-プロバンスホンアミド(0.328g)、ジアザビシクロウンデセン(0.404g)から<math>1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(2-プロバンスルホニルカルバモイル)ペンズイミダゾール(171)(0.417g)を得た。

[化合物(171)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 1.30(6H, d, J=6.9Hz), 2.50(3H, s), 3.81-3.87(1H, m), 5.62(2H, s), 6.46(1H, d, J=7.7Hz), 7.25(1H, t, J=7.5Hz), 7.35(1H, t, J=7.5Hz), 7.62(1H, d, J=7.9Hz), 7.69(1H, d, J=8.5Hz), 7.81(1H, d, J=8.6Hz), 8.12(1H, s), 11.83(1H, s).

IR(KBr): 1670cm-1.

mp: 215.0-217.5°C.

<実施例107;1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール(<math>172)の合成>

実施例98の方法に従い、1-(ピフェニルー4ーイルメチル)-6-カルボキシー2ーメチルベンズイミダゾール (0.300g)、N,N-カルボニルジイミダゾール (0.323g)、<math>1-プタンスルホンアミド (0.273g)、ジアザピシクロウンデセン (0.303g) から<math>1-(ピフェニルー4-イルメチル)-6-(1-プタンスルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール (172) (0.349g)を得た。 [化合物 (172)の物性]

「H-NME(DMSO-d6, る): 0.85(3H, t, J=7.4Hz), 1.36-1.43(2H, m), 1.63-1.72(2H, m), 2.57(3H, s), 3.52(2H, t, J=7.7Hz), 5.60(2H, s), 7.21(2H, d, J=8.2Hz), 7.35(1H, t, J=7.3Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.68(5H, m), 7.81(1H, dd, J=1.6 及び 8.4Hz), 8.26(1H, d, J=1.4Hz), 11.97(1H, s)。
IR(KBr): 1676cm<sup>-1</sup>c

**mp**: 219.5 − 222.5 °C.

実施例98の方法に従い、6-カルキポキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール(0.400g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.431g)、<math>1-プタンスルホンアミド(0.364g)、ジアザビシクロウンデセン(0.404g)から<math>6-(1-プタンスルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(173)(0.459g)を得た。

[化合物(173)の物性]

「H-NMR(DMSO-d6, る): 0.85(3H, t, J=7.3Hz), 1.36-1.42(2H, m), 1.63-1.70(2H, m), 2.50(3H, s), 3.51(2H, t, J=7.7Hz), 5.59(2H, s), 6.45(1H, d, J=8.4Hz), 7.33(1H, dd, J=2.1 及び 8.4Hz), 7.69(1H, d, J=8.4Hz), 7.76(1H, d, J=2.0Hz), 7.81(1H, dd, J=1.7 及び 8.5Hz), 8.11(1H, d, J=1.3Hz), 11.90(1H, s)。

IR(KBr): 1670cm-1

mp: 222.0-223.0°C.

〈実施例109;1-(ピフェニルー4ーイルメチル)ー6-(1ーブタンスルホニルカルパモイル)ー2ーエチルペンズイミダゾール(174)の合成〉 実施例98の方法に従い、1-(ピフェニルー4ーイルメチル)ー6ーカルボキシー2ーエチルペンズイミダゾール(0.300g)、N, N'ーカルボニルジイミダゾール(0.340g)、ブタンスルホンアミド(0.300g)、ジアザビシクロウンデセン(0.320g)から1-(ピフェニルー4ーイルメチル)ー6-(1ープタンスルホニルカルパモイル)ー2ーエチルペンズイミダゾール(174)(0.300g)を得た。

[化合物(174)の物性]

'H-NME(DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.85(3H, t, J=7.3Hz), 1.30(3H, t, J=7.5Hz), 1.35-1.44(2H, m), 1.64-1.72(2H, m), 2.90(2H, q, J=7.4Hz), 3.52(2H, t, J=7.7Hz)

, 5.61(2H, s), 7.19(2H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.3Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.61-7.67(4H, m), 7.71(1H, d, J=8.5Hz), 7.82(1H, dd, J=1.6 及び8.5Hz), 8.27(1H, d, J=1.3Hz), 12.01(1H, s)。IR(Nujol): 1687,1682cm<sup>-1</sup>。mp: 171.8−173.0°C。

く実施例110;6ーベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル) -2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール (175)>

実施例98の方法に従い、1-(ピフェニルー4ーイルメチル)-6-カルボキシー2ートリフルオロメチルベンズイミダゾール (0.483g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.396g)、ベンゼンスルホンアミド (0.383g)、ジアザピシクロウンデセン (0.371g) から<math>6-ベンゼンスルホニルカルバモイルー1-(ピフェニルー4ーイルメチル)-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール (175) (0.508g) を得た。

[化合物(175)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6, る): 5.81(2H, s), 7.15(2H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.5Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.66(6H, m), 7.70(1H, t, J=7.4Hz), 7.91(1H, dd, J=8.7 及び 1.4Hz), 7.96-8.01(3H, m), 8.42(1H, s), 12.65(1H, s)

IR(KBr): 1685cm<sup>-1</sup>

mp: 164.5-167.0°C

〈実施例111;5-ベンゼンスルホニルカルバモイルー1-(ピフェニルー4 ーイルメチル)ー2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール(176)の合成 >

実施例 9 8 の方法に従い、1- (ピフェニルー4ーイルメチル) -5-カルポキシー2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール (0.270g) 、N, N'-カルポニルジイミダゾール (0.221g) 、ベンゼンスルホンアミド (0.214g) 、ジアザビシクロウンデセン (0.207g) から5-ベンゼンスルホニルカルパモイルー1- (ピフェニ

n-4-1ルメチル) -2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール(176)(0.286g)を得た。

[化合物(176)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 5.79(2H, s), 7.15(2H, d, J=8.1Hz), 7.35(1H, t, J=7.5Hz), 7.43(2H, t, J=7.5Hz), 7.59-7.67(6H, m), 7.72(1H, t, J=7.6Hz), 7.83(1H, d, J=8.8Hz), 7.94(1H, d, J=8.9Hz), 8.02(2H, d, J=7.4Hz), 8.49(1H, s), 12.69(1H, s).

IR(KBr): 1699cm-1

mp: 248.5-251.0°C.

<実施例112;6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-シクロプロビルー1-(2-フルオロベンジル)ベンズイミダゾール(177)の合成>

実施例98の方法に従い、6-カルボキシー2-シクロプロピルー1-(2-フルオロベンジル) ベンズイミダゾール (0.930g)、<math>N、N'-カルボニルジィミダゾール (0.972g)、ベンゼンスルホンアミド (0.942g)、ジアザピシクロウンデセン (0.906g) から<math>6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-シクロプロピルー1-(2-フルオロベンジル) ベンズイミダゾール (177) (0.730g) を得た。

[化合物 (177) の物性]

'H-NMR (DMSO-d6, る): 1.04 (4H, m), 2.15 (1H, m), 5.70 (2H, s), 6.85 (1H, t, J=7.5Hz), 7.12 (1H, t, J=7.5Hz), 7.22-7.38 (2H, m), 7.54-7.70 (5H, m), 7.99 (2H, d, J=7.5Hz), 8.11 (1H, s)。 白色粉末。

、ベンゼンスルホンアミド (1.06g) 、ジアザビシクロウンデセン (1.02g) から N-ベンゼンスルホニル-3-[1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールー<math>6-イル] アクリルアミド (1.7.8) (1.05g) を得た。

[化合物(178)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.47(3H,s), 5.55(2H,s), 6.46-6.55(2H,m), 7.22(1H, t, J=7.6Hz), 7.32(1H, t, J=7.7Hz), 7.40(1H, d, J=8.4Hz), 7.52-7.66(6H, m), 7.69(1H, t), 7.93(2H, d, J=7.9Hz), 12.17(1H, br s).

IR(KBr): 1687cm<sup>-1</sup>.

Mass(FAB) : m/e 466(M+1).

mp: 243.1-244.3°C.

<実施例114;N-ベンゼンスルホニルー2-[1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールー6-イル]アセトアミド(179)の合成>

[化合物 (179) の物性]

<sup>1</sup>H-NHE(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.44(3H, s), 3.57(2H, s), 5.46(2H, s), 6.41(1H, d, J=7.7Hz), 6.96(1H, d, J=7.0Hz), 7.16(1H, s), 7.20(1H, t), 7.32(1H, t), 7.47(1H, d, J=8.2Hz), 7.52-7.59(3H, m), 7.67(1H, t, J=7.5Hz), 7.84(2H, d, J=7.4Hz), 12.28(1H, br s).

IR(KBr) 1719cm<sup>-1</sup>.

mp: 236.2-237.8℃.

<実施例115;1-(2,4-ジクロロペンジル)-2-メチル-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ペンズイミダゾール(180)の合成>

6-カルボキシー1- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (9.00g) にジクロロメタン (150ml) と数滴のN, N-ジメチルホルムアミドを加え、氷冷した。塩化オキサリル (6.84g) を滴下し、数分間撹拌した。さらに室温で1.5時間撹拌した後、約3分の1容まで減圧濃縮した。析出を集め、これを氷冷下2-アミノメチルビリジン (2.69g) とトリエチルアミン (7.34g) のジクロロメタン (200ml) 溶液に数回に分けて加えた。15時間撹拌した後、反応液を水で3回洗浄し、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有 機層を減圧濃縮し、酢酸エチルから結晶化した。結晶を瀘別し、乾燥すると1- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルー6-[(2-ビリジルメチル) カルバ モイル] ベンズイミダゾール (180) を4.35g得た。

[化合物(180)の物性]

"H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 2.56(3H, s), 4.76(2H, d, J=4.8Hz), 5.40(2H, s), 6.33 (1H, d, J=8.4Hz), 7.07(1H, dd, J=8.4 及び 2.0Hz), 7.22(1H, dd, J=7.4 及び 4.9Hz), 7.33(1H, d, J=7.9Hz), 7.48(1H, d, J=2.1Hz), 7.62-7.79(4H, m), 7.86(1H, d, J=1.1Hz)8.57, (1H, d, J=4.9Hz)。

IR(KBr): 1645cm<sup>-1</sup>

mp: 204.5-206.5℃

<実施例 $1\ 1\ 6$ ;1-メチル-2-n-プロビル-6-[(2-ビリジルメチル)カルパモイル] ベンズイミダゾール ( $1\ 8\ 1$ ) の合成>

実施例 1 1 5 の方法に従い、6 - カルボキシー1 - メチルー2 - n - プロビルベンズイミダゾール (0.402g)、塩化オキサリル (0.468g)、2 - アミノメチルビリジン (0.199g)、トリエチルアミン (0.559g) から1 - メチルー2 - n - プロビルー6 - [(2 - ビリジルメチル) カルバモイル] ペンズイミダゾール (181) (0.213g) を得た。

[化合物(181)の物性]

 $^{1}H-NMR(CDCl_{3}, \delta): 1.08(3H, t, J=7.4Hz)$  1.92(2H, m) 2.88(2H, m) 3.76

(3H, s) 4.80(2H, d, J=4.8Hz), 7.22(1H, dd, J=2.5 及び 7.5Hz), 7.35(1H, d, J=7.8Hz), 7.67-7.77(4H, m), 7.80(1H, s), 8.58(1H, dd, J=4.9 及び 0.9 Hz)。

IR(KBr): 1647cm<sup>-1</sup>.

mp: 140.5-141.5°C.

<実施例 1 1 7; 1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-[(2-ヒリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (182) の合成>

実施例  $1 \ 1 \ 5$  の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.300g)、塩化オキサリル(0.253g)、2-アミノメチルビリジン(0.108g)、トリエチルアミン(0.302g)から1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール( $1 \ 8 \ 2$ )(0.164g)を得た。

[化合物 (182) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 2.56(3H, s), 4.76(2H, d, J=4.8Hz), 5.45(2H, s), 6.40 (1H, d, J=7.8Hz), 7.08(1H, t, J=7.6Hz), 7.20-7.27(2H, m), 7.33(1H, d, J=7.8Hz), 7.45(1H, dd, J=0.9 及び 8.1Hz), 7.64(1H, s), 7.65-7.69(1H, m), 7.72(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 7.77(1H, d, J=8.4Hz), 7.88(1H, d, J=1.2Hz), 8.56(1H, d, J=4.7Hz)。

IR(KBr): 1646cm<sup>-1</sup>.

mp: 156.5-157.5℃.

<実施例118;2-n-プロビル-1-i-プロビル-6-[(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (183) の合成>

実施例 1 1 5 の方法に従い、6 ーカルボキシー2 ーn ープロピルー1 ーi ープロピルベンズイミダゾール (0.095g) 、塩化オキサリル (0.100g) 、2 ーアミノメチ ルピリジン (0.039g) 、トリエチルアミン (0.097g) から2 ーn ープロピルー1 ーi ープロピルー6 ー [(2 ーピリジルメチル)カルバモイル ] ベンズイミダゾール (1

83) (0.020g) を得た。

[化合物(183)の物性]

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.08(3H, t, J=7.4Hz), 1.69(6H, d, J=7.1Hz), 1.87-1.9 3(2H, m), 2.90(2H, t, J=7.8Hz), 4.69-4.75(1H, m), 4.80(2H, d, J=4.9Hz), 7.23(1H, dd, J=7.3 及び 2.1Hz), 7.37(1H, d, J=7.7Hz), 7.62-7.77(4H, m), 8.21(1H, s), 8.58(1H, d, J=4.5Hz)。

IR(KBr): 1631cm<sup>-1</sup>

mp: 155.0-156.9°C.

<実施例119;1-n-ブチル-2-n-プロピル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル] ペンズイミダゾール (<math>184) の合成>

実施例 1 1 5 の方法に従い、1-n-プチル-6-カルボキシー<math>2-n-プロピルベンズイミダゾール (0.500g) 、塩化オキサリル (0.487g) 、2-アミノメチルピリジン <math>(0.208g) 、トリエチルアミン (0.582g) から1-n-プチルー2-n-プロピルー6- [ (2-ピリジルメチル) カルパモイル] ベンズイミダゾール (1.84) (0.283g) を得た。

[化合物(184)の物性]

'H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.97(3H, t, J=7.3Hz), 1.08(3H, t, J=7.4Hz), 1.37-1.4 6(2H, m), 1.76-1.83(2H, m), 1.92-2.00(2H, m), 2.86(2H, t, J=7.8Hz), 4.15 (2H, t, J=7.6Hz), 4.81(2H, d, J=4.8Hz), 7.23(1H, dd, J=7.3 及び 2.4Hz), 7.36(1H, d, J=7.8Hz), 7.63-7.76(4H, m), 8.02(1H, s), 8.58(1H, d, J=4.7Hz).

IE(KBr): 1631cm-1.

mp: 105.8-107.2°C.

く実施例 $120;1-(3-\rho$ ロロベンジル)-2-n-プロビル-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ペンズイミダゾール(<math>185)の合成>

実施例115の方法に従い、6-カルポキシー1-(3-クロロベンジル)-2-

n-プロビルベンズイミダゾール (0.580g) 、塩化オキサリル (0.407g) 、2-アミノメチルビリジン (0.173g) 、トリエチルアミン (0.486g) から1- (3-クロロベンジル) -2-nープロビル-6- [ (2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (185) (0.311g) を得た。

## [化合物(185)の物性]

'H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.03(3H, t, J=7.4Hz), 1.85-1.93(2H, m), 2.80(2H, t, J=7.5Hz), 4.77(2H, d, J=4.8Hz), 5.36(2H, s), 6.86(1H, d, J=7.4Hz), 7.02(1H, s), 7.20-7.28(3H, m), 7.33(1H, d, J=7.8Hz), 7.63-7.73(3H, m), 7.79(1H, d, J=8.4Hz), 7.91(1H, d, J=1.3Hz), 8.57(1H, d, J=4.7Hz)<sub>c</sub>

 $IR(KBr): 1643cm^{-1}$ 

mp: 157.7-158.8°C.

く実施例121;1ーベンジルー2-n-プロピルー6-[(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール(186)の合成>

実施例 1 1 5 の方法に従い、1-ペンジル-6-カルボキシ-2-n-プロピルペンズイミダゾール (0.850g)、塩化オキサリル (0.949g)、2-アミノメチルピリジン (0.404g)、トリエチルアミン (1.132g) から1-ペンジル-2-n-プロピル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ペンズイミダゾール (1 8 6) (0.350g) を得た。

### [化合物(186)の物性]

「H-NME(CDCl<sub>3</sub>, る): 1.01(3H, t, J=7.4Hz), 1.83-1.92(2H, m), 2.82(2H, t, J=7.6Hz), 4.77(2H, d, J=4.8Hz), 5.40(2H, s), 7.03(2H, d, J=6.5Hz), 7.21(1H, dd, J=7.1 及び 2.1Hz), 7.18-7.34(4H, m), 7.60(1H, s), 7.65-7.72(2H, m), 7.78(1H, d, J=8.4Hz), 7.94(1H, d, J=1.2Hz), 8.56(1H,d,J=4.2Hz)。
IR(KBr): 1642cm<sup>-1</sup>。

mp: 121.9-123.1°C.

く実施例122;1-(4-クロロベンジル)-2-プロビルー6-[(2-ビリ

ジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (187) の合成>

[化合物 (187) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 1.02(3H, t, J=7.4Hz), 1.84-1.92(2H, m), 2.77-2.83(2H, m), 4.76(2H, d, J=4.8Hz), 5.36(2H, s), 6.96(2H, d, J=8.3Hz), 7.22(1H, dd, J=6.4 及び 0.4Hz), 7.27(2H, dd, J=8.3 及び 1.3Hz), 7.33(1H, d, J=7.8 Hz), 7.62-7.73(3H, m), 7.78(1H, d, J=8.4Hz), 7.91(1H, d, J=0.9Hz), 8.56(1H, dd, J=4.9 及び 0.8Hz)。

IB(KBr): 1643cm<sup>-1</sup>

mp: 158.8-161.0°C.

<実施例123;2-ペンジルー1-メチルー6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ペンズイミダゾール (188) の合成>

実施例 1 1 5 の方法に従い、2 ーペンジルー6 ーカルボキシー1 ーメチルペンズイミダゾール(0.310g)、塩化オキサリル(0.295g)、2 ーアミノメチルピリジン(0.108g)、トリエチルアミン(0.303g)から2 ーペンジルー1 ーメチルー6 ー [(2 ーピリジルメチル)カルバモイル] ペンズイミダゾール(1 8 8 )(0.171 9)を得た。

[化合物 (188) の物性]

'H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 3.66(3H, s), 4.35(2H, s), 4,80(2H, d, J=4.8Hz), 7.21 -7.37(7H, m), 7.66(1H, br t), 7.67-7.73(2H, m), 7.78(1H, d, J=8.4Hz), 7.98(1H, s), 8.58(1H, d, J=4.9Hz)

IR(KBr): 1632cm<sup>-1</sup>.

mp : 168.5-169.5℃。

く実施例  $1\ 2\ 4\ ; 1-(2,6-ジクロロベンジル) -2-メチル-6-[(2-ビリジルメテル) カルバモイル] ベンズイミダゾール <math>(1\ 8\ 9)$  の合成>

実施例115の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2,6-ジクロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール(0.600g)、塩化オキサリル(0.472g)、<math>2-アミノメチルピリジン(0.201g)、トリエチルアミン(0.188g)か61-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール(189)(0.040g)を得た。

# [化合物(189)の物性]

'H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 2.62(3H, s), 4.76(2H, d, J=4.7Hz), 5.62(2H, s), 7.23(1H, dd, J=7.1 及び 2.2Hz), 7.28(1H, d, J=7.8Hz), 7.32(1H, d, J=7.9Hz), 7.39(2H, d, J=8.1Hz), 7.54(1H, s), 7.66-7.71(3H, z), 7.78(1H, s), 8.60(1H, d, J=4.6Hz)。

IR(KBr) : 1635cm-1.

mp: 225.7-226.9°C.

<実施例125;2-メチル-6-[(2-ビリジルメチル) カルバモイル]-1 -[2-(トリフルオロメチル) ペンジル] ペンズイミダゾール (190) の合 成>

実施例115の方法に従い、6-カルボキシ-2-メチル-1-[2-(トリフルオロメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール (0.970g) 、塩化オキサリル (0.736g) 、<math>2-アミノメチルピリジン (0.261g) 、トリエチルアミン (0.726g) から $2-\chi$ チルー6-[(2-ピリジルメチル) カルバモイル] -1-[2-(トリフルオロメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール (190) (0.713g) を得た。

#### [化合物(190)の物性]

"H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.54(3H, s), 4.76(2H, d, J=4.8Hz), 5.59(2H, s), 6.45 (1H, d, J=7.9Hz), 7.22(1H, t, J=5.8Hz), 7.34(2H, t, J=8.8Hz), 7.40(1H, t

, J=7.5Hz), 7.62(1H, br s), 7.68(1H, dt, J=1.7 及び 7.7Hz), 7.72-7.82(3H, m), 7.87(1H, s), 8.56(1H, d, J=4.9Hz)。

IR(KBr): 1648cm<sup>-1</sup>

mp: 172-174°C.

<実施例 $1\ 2\ 6\ ; 2$ ーメチルー6ー  $[(2-ヒリジルメチル)\ カルパモイル]\ -1$ ー  $[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール <math>(1\ 9\ 1)$  の合成>

実施例 1 1 5 の方法に従い、6 - カルボキシ-2 - メチル-1 - [4 - ( トリフル オロメチル) ペンジル] ペンズイミダゾール (0.970g) 、塩化オキサリル (0.736g) 、2 - アミノメチルビリジン (0.261g) 、トリエチルアミン (0.726g) から2 - メチル-6 - [(2 - ビリジルメチル) カルバモイル] -1 - [4 - ( トリフルオロメチル) ペンジル] ペンズイミダゾール (191) (0.194g) を得た。

[化合物(191)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.59(3H, s), 4.77(2H, d, J=4.7Hz), 5.45(2H, s), 7.15 (2H, d, J=8.2Hz), 7.23(1H, m), 7.33(1H, d, J=7.9Hz), 7.58(2H, d, J=8.2Hz), 7.63(1H, br s), 7.67-7.74(2H, m), 7.77(1H, d, J=8.3Hz), 7.93(1H, s), 8.57(1H, d, J=4.9Hz).

IR(KBr): 1637cm<sup>-1</sup>.

mp: 188.5-190.0°C

<実施例127; 1-(3,4-ジクロロベンジル) -2-メチル-6-[(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (<math>192) の合成>

[化合物(192)の物性]

'H-NME(CDC1s, る): 2.58(3H, s), 4.77(2H, d, J=4.8Hz), 5.33(2H, s), 6.85 (1H, dd, J=8.3 及び 2.2Hz), 7.14(1H, d, J=2.1Hz), 7.22(1H, dd, J=7.3 及び 5.6Hz), 7.33(1H, d, J=7.8Hz), 7.38(1H, d, J=8.3Hz), 7.65-7.77(4H, m), 7.92(1H, d, J=1.2Hz), 8.57(1H, d, J=4.8Hz)。

IR(KBr): 1638cm<sup>-1</sup>

mp: 219.0-220.7°C.

<実施例128;2-メチルー1-(2-メチルベンジル)-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール(193)の合成>

実施例 1 1 5 の方法に従い、6 ーカルボキシー2 ーメチルー1 ー (2 ーメチルペンジル)ペンズイミダゾール(0.453g)、塩化オキサリル(0.411g)、2 ーアミノメチルビリジン(0.175g)、トリエチルアミン(0.490g)から2 ーメチルー1 ー (2 ーメチルペンジル)-6 ー [(2 ービリジルメチル)カルバモイル ] ペンズイミダゾール(1 9 3 )(0.100g)を得た。

[化合物(193)の物性]

<sup>1</sup>H-NME(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.42(3H, s), 2.54(3H, s), 4.75(2H, d, J=4.9Hz), 5.32 (2H, s), 6.33(1H, d, J=7.8Hz), 7.01(1H, t, J=7.8Hz), 7.17-7.24(3H, m), 7.33(1H, d, J=7.8Hz), 7.60(1H, s), 7.63-7.73(2H, m), 7.76(1H, d, J=8.4Hz), 7.84(1H, d, J=1.4Hz), 8.56(1H, d, J=4.9Hz).

IR(KBr): 1635cm<sup>-1</sup>

mp: 154.0-157.0°C.

<実施例129;1-(2-メトキシベンジル)-2-メチルー6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール(194)の合成>

実施例 1 1 5 の方法に従い、6 - カルポキシー1 - (2 - メトキシベンジル) -2 - メチルベンズイミダゾール (0.997g) 、塩化オキサリル (0.858g) 、2 - アミノメチルビリジン (0.309g) 、トリエチルアミン (1.02g) から1 - (2 - メトキシベ

ンジル) -2-メチル-6- [ (2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (194) (0.918g) を得た。

[化合物(194)の物性]

'H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.60(3H, s), 3.89(3H, s), 4.77(2H, d, J=4.8Hz), 5.36 (2H, s), 6.60(1H, d, J=7.4Hz), 6.79(1H, dt, J=0.8 及び 7.4Hz), 6.91(1H, d, J=7.4Hz), 7.20-7.28(2H, m), 7.34(1H, d, J=7.9Hz), 7.56(1H, br t), 7.6 6-7.75(3H, m), 7.95(1H, m), 8.57(1H, d, J=4.9Hz)。

IR(KBr) : 1652cm-'.

mp: 136-138.5°C.

<実施例130;1-(4-メトキシベンジル)-2-メチル-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール(195)の合成>

[化合物(195)の物性]

'H-NMR(CDC1<sub>3</sub>, る): 2.59(3H, s), 3.76(3H, s), 4.78(2H, d, J=4.8Hz), 5.32 (2H, s), 6.83(2H, m), 7.00(2H, m), 7.22(1H, dd, J=5.1 及び 6.8Hz), 7.34(1H, d, J=7.8Hz), 7.60(1H, br t), 7.67-7.76(3H, m), 7.97(1H, d, J=1.2Hz), 8.57(1H, d, J=4.9Hz)。

IR(KBr): 1652cm<sup>-1</sup>.

mp: 191.5-192.2°C.

**〈実施例131;**1-[2-(ベンゼンスルホニルメチル)ベンジル]-2-メチルー<math>6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール(196)の合成〉

実施例 1 1 5 の方法に従い、1 - [2 - (  $^{\prime}$   $^{\prime$ 

# [化合物(196)の物性]

'H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 2.57(3H, s), 4.50(2H, s), 4.74(2H, d, J=4.9Hz), 5.59 (2H, s), 6.63(1H, d, J=7.7Hz), 6.87(1H, d, J=7.4 及び 1.5Hz), 7.09-7.19(3H, m), 7.31(1H, d, J=7.8Hz), 7.53-7.61(3H, m), 7.64(1H, dt, J=7.6 及び 1.6Hz), 7.68-7.79(5H, m), 7.84(1H, s), 8.52(1H, d, J=4.8Hz)。
IR(neat) 1646cm<sup>-1</sup>。

# 液体。

<実施例132;1-(2-シアノベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール(197)の合成>

実施例 1 1 5 の方法に従い、6 ーカルボキシー1 ー (2 ーシアノベンジル) -2 ーメチルベンズイミダゾール(1.14g)、塩化オキサリル(0.998g)、2 ーアミノメチルビリジン(0.425g)、トリエチルアミン(1.19g)から1 ー (2 ーシアノベンジル) -2 ーメチルー 6 ー [ (2 ービリジルメチル)カルバモイル ] ベンズイミダゾール(1 9 7)(1.03g)を得た。

# [化合物(197)の物性]

'H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 2.58(3H, s), 4.76(2H, d, J=4.8Hz), 5.59(2H, s), 6.64 (1H, d, J=7.4Hz), 7.21(1H, dt, J=5.6 及び 1.8Hz), 7.33(1H, d, J=7.9Hz), 7.39-7.47(2H, m), 7.65-7.79(5H, m), 7.89(1H, s), 8.56(1H, dd, J=4.9 及び 0.9Hz)。

IR(KBr): 2223, 1642cm<sup>-1</sup>.

mp: 150.5-151.4°C

〈実施例133;1-(ピフェニルー2ーイルメチル)ー2ーメチルー6ー[(2ーピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール(198)の合成〉実施例115の方法に従い、1-(ピフェニルー2ーイルメチル)ー6ーカルボキシー2ーメチルベンズイミダゾール(1.07g)、塩化オキサリル(0.796g)、2ーアミノメチルピリジン(0.339g)、トリエチルアミン(0.950g)から1ー(ピフェニルー2ーイルメチル)ー2ーメチルー6ー[(2ーピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール(198)(0.672g)を得た。

[化合物(198)の物性]

'H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.38(3H, s), 4.78(2H, d, J=4.8Hz), 5.27(2H, s), 6.64 (1H, d, J=8.0Hz), 7.17-7.24(2H, m), 7.29-7.43(6H, m), 7.48(2H, t, J=5.5Hz), 7.49(1H, s), 7.57-7.73(3H, m), 7.80(1H, d, J=1.0Hz), 8.58(1H, d, J=4.9Hz),

IE(KBr): 1630, 1619cm<sup>-1</sup>

mp: 179.8-180.8℃。

<実施例134;1-ベンジル-2-メチル-6-[(2-ビリジルメチル) カルパモイル] ベンズイミダゾール (199) の合成>

実施例 115の方法に従い、1-ベンジルー6-カルボキシー2-メチルベンズイミダゾール <math>(0.59g)、塩化オキサリル (0.56g)、2-アミノメチルビリジン <math>(0.24g)、トリエチルアミン (0.67g) から1-ベンジルー2-メチルー6ー [ (2-ビリジルメチル) カルバモイル ] ベジズイミダゾール <math>(199) (0.66g) を得た。

[化合物(199)の物性]

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.58(3H, s), 4.76(2H, d, J=4.9Hz), 5.36(2H, s), 7.02 -7.06(2H, m), 7.21(1H, dd, J=6.9 及び 5.0Hz), 7.27-7.35(4H, m), 7.65-7.7 5(4H, m), 7.96(1H, d, J=0.8Hz), 8.56(1H, d, J=4.8Hz).

IR(KBr): 1640cm<sup>-1</sup>.

mp: 124.0-124.9°C.

〈実施例135;1-(4-t-ブチルベンジル)-2-メチル-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール(200)の合成>

実施例  $1 \ 1 \ 5$  の方法に従い、1-(4-t-7+1)ルペンジル)-6-カルポキシー 2-メチルペンズイミダゾール(0.544g)、塩化オキサリル(0.428g)、2-アミノメチルピリジン(0.183g)、トリエチルアミン(0.511g)から1-(4-t-7+1)ルペンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルパモイル]ペンズイミダゾール( $2\ 0\ 0$ )(0.477g)を得た。

[化合物(200)の物性]

'H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.27(9H, s), 2.60(3H, s), 4.77(2H, d, J=4.9Hz), 5.34 (2H, s), 6.98(2H, d, J=8.3Hz), 7.21(1H, dd, J=7.3 &U 5.1Hz), 7.29-7.35 (3H, m), 7.62(1H, br s), 7.65-7.75(3H, m), 7.96(1H, d, J=1.1Hz), 8.57(1H, d, J=4.7Hz),

IR(KBr): 1646cm<sup>-1</sup>.

mp: 140.4-142.8°C.

<実施例136;2-メチルー1-(2-ナフチルメチル)-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール(201)の合成>

[化合物(201)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.60(3H, s), 4.75(2H, d, J=4.9Hz), 5.52(2H, s), 7.17 -7.23(2H, m), 7.31(1H, d, J=7.8Hz), 7.38(1H, s), 7.43-7.48(2H, m), 7.607.82(7H, m), 8.00(1H, d, J=1.0Hz), 8.53(1H, d, J=4.7Hz).

IR(KBr): 1640cm<sup>-1</sup>

mp: 143.0-144.5°C.

〈実施例137;1-(ピフェニルー4ーイルメチル) -2-エチルー6-[(2ーピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (202) の合成〉 実施例115の方法に従い、1-(ピフェニルー4ーイルメチル) -6-カルボキシー2-エチルベンズイミダゾール (0.500g)、塩化オキサリル (0.356g)、2ーアミノメチルピリジン (0.151g)、トリエチルアミン (0.424g) から1-(ピフェニルー4ーイルメチル) -2-エチルー6-[(2ーピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (202) (0.410g) を得た。

[化合物(202)の物件]

「H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 1.45(3H, t, J=7.7Hz), 2.90(2H, q, J=7.4Hz), 4.77(2H, d, J=4.7Hz), 5.43(2H, s), 7.10(2H, d, J=8.2Hz), 7.20(1H, dt, J=4.9 及び7.7Hz), 7.33(2H, t, J=7.4Hz), 7.42(2H, t, J=7.5Hz), 7.49-7.55(4H, m), 7.61(1H, br t), 7.67(1H, dt, J=7.8 及び 1.8Hz), 7.72(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(1H, d, J=8.4Hz), 7.99(1H, s), 8.56(1H, d, J=4.9Hz)。

IR(KBr): 1640cm-1

mp: 123.0-124.0℃

〈実施例138;1-(2-クロロベンジル)-6-[2-(ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール(203) の合成>

実施例 1 1 5 の方法に従い、6 ーカルボキシー1 ー (2 ークロロベンジル)ベンズイミダゾール(0.461g)、塩化オキサリル(0.728g)、2 ーアミノメチルピリジン(0.174g)、トリエチルアミン(0.486g)から1 ー(2 ークロロベンジル)-6 ー 2 ー(ピリジルメチル)カルバモイル 1 ベンズイミダゾール(2 0 3 )(0.110g)を得た。

[化合物(203)の物性]

'H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 4.78(2H, d, J=4.8Hz), 5.51(2H, s), 6.92(1H, d, J=6.5 Hz), 7.17-7.31(3H, m), 7.34(1H, d, J=7.8Hz), 7.45(1H, dd, J=1.1 及び 8.0 Hz), 7.69(1H, dt, J=1.8 及び 7.7Hz), 7.67-7.73(1H, br s), 7.76(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 7.87(1H, d, J=8.4Hz), 8.05(2H, s), 8.57(1H, d, J=4.9Hz)。

IR(KBr) : 1646cm<sup>-1</sup>

mp: 144.0-145.0°C.

<実施例139;2-メチルー1-(2-ニトロベンジル) -6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (204) の合成>

[化合物(204)の物性]

'H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 2.56(3H, s), 4.75(2H, d, J=4.8Hz), 5.83(2H, s), 6.41 (1H, d, J=7.8 及び 1.2Hz), 7.22(1H, dt, J=5.0 及び 1.7Hz), 7.32(1H, d, J=7.9Hz), 7.43-7.52(2H, m), 7.64(1H, s), 7.68(1H, dt, J=7.6 及び 1.7Hz), 7.75(1H, dd, J=8.4 及び 1.5Hz), 7.80(1H, d, J=8.4Hz), 7.82(1H, d, J=1.3Hz), 8.28(1H, dd, J=8.0 及び 1.7Hz), 8.56(1H, d, J=4.9Hz)。

 $1R(KBr) : 1645cm^{-1}$ 

mp: 194.8-196.7°C.

く実施例 140; 2-メチルー1-(2-ニトロペンジル) -5-[(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ペンズイミダゾール(205)の合成>

実施例115の方法に従い、5-カルポキシ-2-メチル-1-(2-ニトロペンジル)ペンズイミダゾール(0.09<math>6g)、塩化オキサリル(0.078g)、2-アミノメ

チルビリジン (0.048g) 、トリエチルアミン (0.093g) から2-メチル-1- (2-ニトロベンジル) -5- [ (2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (205) (0.079g) を得た。

[化合物(205)の物性]

「H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 2.57(3H, s), 4.80(2H, d, J=4.7Hz), 5.80(2H, s), 6.43 (1H, d, J=7.4 及び 0.8Hz), 7.17(1H, d, J=8.4Hz), 7.22(1H, dt, J=5.5 及び 1.8Hz), 7.35(1H, d, J=7.8Hz), 7.44-7.52(2H, m), 7.67(1H, s), 7.69(1H, dt, J=7.8 及び 1.9Hz), 7.82(1H, dd, J=8.4 及び 1.5Hz), 8.27(1H, dd, J=8.0 及び 1.6Hz), 8.28(1H, d, J=1.4Hz), 8.56(1H, d, J=4.9Hz)。

IR(KBr): 1645cm-1.

**■p: ~96℃(分解を伴う)。** 

<実施例141;1-(2-クロロベンジル) -2-メチルー6-(2-ナフタレンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾールナトリウム塩(206)の合成>

6-カルボキシー1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (0.500g) のN, N-ジメチルホルムアミド (20ml) 溶液にN, N'-カルボニルジイミダゾール (0.541g) を一度に加え、室温で1時間撹拌した。つづいて、2-ナフタレンスルホンアミド (0.689g) 及びジアザビシクロウンデセン (0.506g) のN, N-ジメチルホルムアミド (5ml) 溶液を加え、100℃で48時間撹拌した。反応液を冷却し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に水及びクロロホルムを加え、水層が酸性になるまで10%塩酸を加えた。クロロホルム抽出 (2回) して得られた有機層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、撹拌した。析出した結晶を濾別し、少量のメタノールに溶かし、さらに酢酸エチルを加え、結晶化させた。結晶を濾別、乾燥することにより1- (2-クロロベンジル) -2-メチル-6- (2-ナフ タレンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾールナトリウム塩 (206)を0.508g得た。

168

[化合物(206)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.46(3H, s), 5.51(2H, s), 6.38(1H, d, J=7.9Hz), 7. 17(1H, t, J=7.5Hz), 7.30(1H, t), 7.45(1H, d, J=8.5Hz), 7.51-7.57(3H, m), 7.77-7.93(5H, m), 7.99(1H, m), 8.35(1H, s).

IR(KBr): 1594cm<sup>-1</sup>.

Mass(FAB) : m/e 512(M+1).

mp: 352.0-354.5°C.

<実施例142;1-(2-クロロベンジル)-2-メチルー6-(1-ナフタレンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾールナトリウム塩(207)の合成>

実施例 141 の方法に従い、6-カルポキシ-1-(2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (0.600g)、N,N'-カルポニルジィミダゾール (0.647g)、<math>1-ナフタレンスルホンアミド (0.829g)、ジアザビシクロウンデセン (0.608g) から<math>1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(1-ナフタレンスルホニルカルパモイル)ベンズイミダゾールナトリウム塩(<math>207) (0.390g)を得た。

[化合物(207)の物性]

"H-NME(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.46(3H, s), 5.49(2H, s), 6.39(1H, d, J=7.8Hz), 7. 16(1H, t, J=7.5Hz), 7.31(1H, t, J=7.3Hz), 7.36(1H, t), 7.40-7.45(2H, m), 7.50(1H, t, J=7.7Hz), 7.54(1H, d, J=8.0Hz), 7.75-7.81(2H, m), 7.87(1H, d, J=7.9Hz), 7.93(1H, d, J=8.2Hz), 8.09(1H, d, J=7.3Hz), 8.86(1H, d, J=8.5Hz).

IR(KBr): 1633cm-1.

Mass(FAB): m/e 512(M+1).

mp:~265℃(分解を伴う)。

**<実施例143;6-(4-クロロベンゼンスルホニルカルバモイル)** -1-(2)

ークロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾールナトリウム塩 (208) の 合成>

実施例 141 の方法に従い、6-カルポキシー1-(2-クロロベンジル) <math>-2-メチルベンズイミダゾール(0.400g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(<math>0.432g)、4-クロロベンゼンスルホンアミド(<math>0.510g)、ジアザビシクロウンデセン(0.404g)から6-(4-クロロベンゼンスルホニルカルバモイル)<math>-1-(2-2)クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールナトリウム塩(208)(0.270g)を得た。

[化合物(208)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.46(3H, s), 5.52(2H, s), 6.38(1H, d, J=7.4Hz), 7. 19(1H, t, J=7.6Hz), 7.31(1H, t, J=7.6Hz), 7.39(2H, d, J=8.5Hz), 7.45(1H, d, J=8.9Hz), 7.54(1H, d, J=8.0Hz), 7.76-7.82(4H, m).

IR(KBr): 1592cm<sup>-1</sup>.

Mass(FAB): m/e 496(M+1).

mp:360-362°C(分解)。

実施例141の方法に従い、6-カルボキシー1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (0.450g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.486g)、3-クロロベンゼンスルホンアミド (0.573g)、ジアザビシクロウンデセン (0.456g)から6- (3-クロロベンゼンスルホニルカルバモイル)-1- (2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールナトリウム塩を得た。これをメタノールと水の混合溶液にとかし、10%塩酸でpH5~6にした。析出した結晶を違別、乾燥することにより、6- (3-クロロベンゼンスルホニルカルバモイル)-1- (2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (209) (0.420g)を得た。

PCT/JP96/03858 WO 97/24334

170

[化合物(209)の物性]

 $^{1}H-NMR(DMSO-d6, \delta): 2.51(3H, s), 5.63(2H, s), 6.48(1H, d, J=7.7Hz), 7.$ 22(1H, t, J=7.6Hz), 7.34(1H, t, J=7.7Hz), 7.56(1H, t, J=8.0Hz), 7.64(1H, t)t, J=8.0Hz), 7.68(1H, d, J=8.5Hz), 7.78(2H, t, J=8.6Hz), 7.91(1H, d, J=8.6Hz)7.6Hz), 7.95(1H, d, J=1.6Hz), 8.10(1H, s).

IR(KBr): 1687cm<sup>-1</sup>.

Mass(FAB): m/e 474(M+1).

mp: 254.5-257.5℃(分解を伴う)。

く実施例145;5-ペンゼンスルホニルカルパモイルー2-ペンジルー1-(2 **-クロロベンジル)ベンズイミダゾール(210)の合成>** 

実施例144の方法に従い、2-ベンジルー5-カルボキシー1-(2-クロロペ ンジル) ベンズイミダゾール (0.466g)、N, N'ーカルボニルジイミダゾール (0 .401g)、ペンゼンスルホンアミド(0.389g)、ジアザビシクロウンデセン(0.3 77g) から5ーペンゼンスルホニルカルパモイルー2ーペンジルー1ー (2-クロロペ ンジル) ベンズイミダゾール (210) (0.447g) を得た。

[化合物(210)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 4.28(2H, s), 5.57(2H, s), 6.23(1H, d, J=7.6Hz), 7. 04(1H, t, J=7.6Hz), 7.10-7.26(6H, n), 7.40(1H, d, J=8.6Hz), 7.46(1H, d, J=8.6Hz)J=8.0Hz), 7.61-7.73(4H, m), 8.00(2H, d, J=7.6Hz), 8.23(1H, s), 12.43(1H, s)br s).

IR(KBr): 1685cm<sup>-1</sup>.

mp: 152.0-155.0°C.

**<実施例146:6-ベンゼンスルホニルカルバモイルー2-ベンジルー1-(2 ークロロベンジル)ベンズイミダゾール(211)の合成>** 

実施例144の方法に従い、2-ベンジル-6-カルボキシ-1-(2-クロロベ ンジル) ペンズイミダゾール (0.760g)、N, N'ーカルボニルジイミダゾール (0 .654g)、ペンゼンスルホンアミド (0.634g)、ジアザビシクロウンデセン (0.614g) から6-ペンゼンスルホニルカルバモイルー2-ペンジルー1- (2-クロロペンジル) ペンズイミダゾール (211) (0.803g) を得た。

[化合物(211)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 4.41(2H, s), 5.71(2H, s), 6.32(1H, d, J=7.7Hz), 7. 06(1H, t, J=7.7Hz), 7.14-7.30(6H, m), 7.50(1H, d, J=8.0Hz), 7.62(2H, t), 7.70(1H, t), 7.81(1H, d, J=8.6Hz), 7.87(1H, d, J=8.5Hz), 7.97(2H, d, J=8.2Hz), 8.16(1H, s), 12.60(1H, br s).

IR(KBr):  $1704cm^{-1}$ .

mp: 143.0-144.5°C.

く実施例 147; 1-(2,4-ジクロロベンジル) -2-メチル-6-[(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (180) の合成>

6-カルボキシー1- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (0.627g) にジクロロメタン (10ml) と一滴のN, N-ジメチルホルムアミドを加え、氷冷した。塩化オキサリル (0.493g) を滴下し、数分撹拌した。さらに室温で1時間撹拌した後、減圧濃縮を行ない、塩化オキサリルを除去し、残渣をジクロロメタン (10ml) に溶解した。氷冷下この溶液を、2-アミノメチルビリジン (0.167g) とトリエチルアミン (0.469g) の塩化メチレン (5ml) 溶液に滴 下した。1時間撹拌した後、反応液を水で3回洗浄し、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を減圧濃縮し、分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: アセトン/ジエチルエーテル=1/1) にて精製した。さらに酢酸エチル (5ml) に溶解し、ヘキサン (2ml) を加え結晶化した。結晶を適別し、乾燥すると1-(2,4-ジクロロベンジル) -2-メチルー6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル] ベンズイミダゾール (180) を0.359g得た。

[化合物(180)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.56(3H, s), 4.76(2H, d, J=4.8Hz), 5.40(2H, s), 6.33

(1H, d, J=8.4Hz), 7.07(1H, dd, J=8.4 及び 2.0Hz), 7.22(1H, dd, J=7.4 及び 4.9Hz), 7.33(1H, d, J=7.9Hz), 7.48(1H, d, J=2.1Hz), 7.62-7.79(4H, m), 7.86(1H, d, J=1.1Hz), 8.57, (1H, d, J=4.9Hz)。

IR(KBr) : 1645cm-1.

mp: 204.1-206.3℃.

〈実施例148;1-(ピフェニルー4ーイルメチル)ー2ーメチルー6ー[(2ーピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール(212)の合成>1ー(ピフェニルー4ーイルメチル)ー6ーカルポキシー2ーメチルベンズイミダゾール(0.886g)とN,Nージメチルホルムアミド(1滴)のジクロロメタン(13ml)溶液に、氷冷下で塩化オキサリル(0.655g)を加え、室温で15時間撹拌した。析出した結晶を濾別、塩化メチレン洗浄し、減圧乾燥した。この結晶を、2ーアミノメチルピリジン(0.235g)とトリエチルアミン(0.653g)のジクロロメタン(15ml)溶液に氷冷下で加え、1時間撹拌した。反応液に水を加え反応を停止し、水洗(2回)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、有機層を乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルとエタノールの混合溶媒から再結晶することにより、1ー(ピフェニルー4ーイルメチル)ー2ーメチルー6ー[(2ーピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール(212)を0.774g得た。

#### [化合物(212)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 2.62(3H, s), 4.77(2H, d, J=4.8Hz), 5.42(2H, s), 7.12 (2H, d, J=8.5Hz), 7.21(1H, m), 7.34(2H, m), 7.42(2H, m), 7.51-7.55(4H, m), 7.62(1H, br t), 7.67(1H, dt, J=1.7 及び 7.7Hz), 7.71(1H, dd, J=1.6 及 び 8.4Hz), 7.76(1H, d, J=8.4Hz), 8.00(1H, d, J=1.2Hz), 8.56(1H, d, J=4.8 Hz)。

IR(KBr): 1642cm<sup>-1</sup>.

mp: 205.0-206.5℃。

く実施例149;6ーベンゼンスルホニルカルパモイルー1ー(2-クロロベンジ

ル) -2-メチルペンズイミダゾール(163)の合成>

6-カルボキシー1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミタゾール (0.902g) のN, N-ジメチルホルムアミド (20ml) 溶液にN, N'-カルボニルジイミダゾール (0.973g) を一度に加え、室温で1時間撹拌した。つづいて、ベンゼンスルホンアミド (0.943g) 及びジアザビシクロウンデセン (0.913g) のN, N-ジメチルホルムアミド (5ml) 溶液を加え、100℃で70時間撹拌した。反応液を冷却し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に水及びクロロホルムを加え、かき混ぜながら水層が酸性になるまで10%塩酸を加えた。クロロホルム抽出 (2回) して得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧下で溶媒を留去した。残渣を少量のクロロホルム溶解し、酢酸エチルを加えて、結晶化した。結晶を減別、乾燥することにより6-ペンゼンスルホニルカルバモイルー1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (163) を0.667g得た。

〈実施例150;6ーペンゼンスルホニルカルバモイルー1ー(ピフェニルー4ーイルメチル)ー2ーメチルペンズイミダゾールナトリウム塩(213)の合成

実施例 141 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(ピフェニルー4-イルメチル) -2-メチルベンズイミダゾール(0.637g)、N,N°-カルボニルジイミダゾール(0.533g)、ベンゼンスルホンアミド(0.516g)、ジアザビシクロウンデセン(0.500g)から<math>6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4- イルメチル)-2-メチルベンズイミダゾールナトリウム塩(<math>213)(0.365g)を得た。

#### [化合物(213)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.52(3H, s), 5.52(2H, s), 7.13(2H, d, J=8.1Hz), 7.31-7.37(4H, m), 7.39-7.45(3H, m), 7.58-7.63(4H, m), 7.78-7.82(3H, m), 7.97(1H, s)<sub>a</sub>

IR(Nujol): 1591cm-1.

mp: 289.0-290.0°C(分解を伴う)。

<実施例151; 6-ペンゼンスルホニルカルバモイルー1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (163) の合成>

6-カルポキシー1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (5.02g) のN, N-ジメチルホルムアミド (110ml) 溶液にN, N'-カルポニルジイミダゾール (5.41g) を一度に加え、室温で1時間撹拌した。つづいて、ベンゼンスルホンアミド (5.24g) 及びジアザビシクロウンデセン (5.08g) のN, N-ジメチルホルムアミド (20ml) 溶液を加え、100℃で70時間撹拌した。反応液を冷却し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に水及びクロロホルムを加え、かき混ぜながら水層が酸性になるまで10%塩酸を加えた。クロロホルム抽出 (2回) して得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧下で溶媒を一部留去した。析出した結晶を濾別、乾燥することにより6-ベンゼンスルホニルカルバモイルー1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (163) を4.96g得た。

<実施例152;1-(2-クロロベンジル)-2-メチルー6-トリフルオロメタンスルホニルカルバモイルベンズイミダゾール塩酸塩(214)の合成>

6-カルボキシー1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズィミダゾール(0.600g)のN,N-ジメチルホルムアミド(<math>20m1)溶液にN,N'-カルボニルジィミダゾール(0.647g)を一度に加え、室温で1時間撹拌した。つづいて、トリフルオロメタンスルホンアミド(0.596g)及びジアザビシクロウンデセン(0.609g)のN,N-ジメチルホルムアミド(5m1)溶液を加え、 $100^{\circ}$ Cで72時間撹拌した。反応液を冷却し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に水及び酢酸エチルを加え、かき混ぜながら水層が酸性になるまで10%塩酸を加えた。析出した結晶をエタノール(25m1)とメタノール(25m1)の混合溶媒で洗浄した。結晶を乾燥することにより1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-トリフルオロメタンスルホニルカルパモイルベンズィミダゾール塩酸塩(<math>214)(0.420g)を得た。

[化合物(214)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.84(3H, s), 5.82(2H, s), 7.08(1H, d, J=7.5Hz), 7. 30(1H, t), 7.40(1H, t, J=7.7Hz), 7.58(1H, d, J=8.0Hz), 7.79(1H, d, J=8.6 Hz), 8.07-8.13(2H, m).

 $IR(KBr) : 1634cm^{-1}$ 

Mass(CI): m/e 432(M+1-HCl).

mp: 332-335°C(分解を伴う)。

<実施例153、154; 6-ペンゼンスルホニルカルバモイル-1-(2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール塩酸塩(215)及び6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール(216)の合成>

実施例 152の方法に従い、6-カルポキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール(0.460g)、N, N' - カルポニルジイミダゾール(0.445g)、ベンゼンスルホンアミド(0.431g)、ジアザビシクロウンデセン(0.418g)から6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール塩酸塩(215)(0.540g)を得た。

[化合物(215)の物性]

'H-NME(DMSO-d6, る): 2.71(3H, s), 5.74(2H, s), 6.83(1H, d, J=8.4Hz), 7.33(1H, dd, J=2.0 及び 8.4Hz), 7.63(2H, t), 7.71(1H, t), 7.78(1H, d, J=2.0Hz), 7.86(1H, d, J=8.7Hz), 7.95(1H, dd, J=1.4 及び 8.7Hz), 7.99(2H, m), 8.29(1H, s)。

IR(KBr): 1686cm<sup>-1</sup>.

mp: 236.0-238.0℃.

このものを炭酸水素カリウム水溶液とメタノールの混合溶媒に溶かし、10%塩酸でpH5~6に調整した。析出した結晶を集め、水洗、メタノール洗浄後、乾燥することにより、6~ベンゼンスルホニルカルバモイル・1~(2,4~ジクロロベンジ

ル) -2-メチルベンズイミダゾール (216) が得られた。

[化合物 (216)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, る): 2.48(3H, s), 5.58(2H, s), 6.42(1H, d, J=8.4Hz), 7.31(1H, dd, J=2.2 及び 8.4Hz), 7.60-7.75(6H, m), 7.99(2H, d, J=7.4Hz), 8.06(1H, s), 12.40(1H, s)。

IR(KBr): 1540cm-1

mp : 238.2. −239.9°C.

6-カルボキシー1-(2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール(0.400g)のN, N-ジメチルホルムアミド(15ml)溶液にN, N'-カルボジイミダゾール(0.431g)を一度に加え、室温で1時間撹拌した。つづいて、4-メトキシベンゼンスルホンアミド(0.498g)及びジアザビシクロウンデセン(0.405g)のN, N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液を加え、100℃で67時間撹拌した。反応液を冷却し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に水及びクロロホルムを加え、かき混ぜながら水層が酸性になるまで10%塩酸を加えた。クロロホルム抽出(2回)して得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶臓液:クロロホルム/メタノール=100/2~100/10)で精製し、濃縮後、酢酸エチルとジエチルエーテルの混合液から結晶化させた。結晶を違別、乾燥することにより1-(2-クロロベンジル)-6-(4-メトキシベンゼンスルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール(217)を0.450g得た。

[化合物(217)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.46(3H, s), 3.83(3H, s), 5.58(2H, s), 7.12(2H, d, J=9.0Hz), 7.21(1H, t, J=7.3Hz), 7.33(1H, t), 7.56(1H, d, J=7.0Hz), 7.63(1H, d, J=8.5Hz), 7.71(1H, dd, J=1.6 及び 8.5Hz), 7.91(2H, d, J=9.0Hz),

 $8.05(1H, d, J=1.3Hz)_{o}$ 

IR(KBr) : 1683cm<sup>-1</sup>.

 $Mass(FAB) : m/e 470(M+1)_o$ 

mp: 271.0-274.0°C.

〈実施例156;1-(2-クロロベンジル) -2-メチルー6-( $\alpha$ -トルエンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (218) の合成>

実施例 155の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル) <math>-2-メチルベンズイミダゾール(0.450g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(<math>0.485g)、 $\alpha-トルエンスルホンアミド(<math>0.512$ g)、ジアザビシクロウンデセン(0.456g)から $1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(\alpha-トルエンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(<math>218$ )(0.350g)を得た。

[化合物(218)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.48(3H, s), 4.36(2H, s), 5.53(2H, s), 6.40(1H, d, J=6.8Hz), 7.15-7.28(6H, m), 7.32(1H, t), 7.49(1H, d, J=8.3Hz), 7.55(1H, d), 7.83-7.87(2H, m),

IR(KBr): 1593cm<sup>-1</sup>

Mass(FAB): m/e 454(M+1).

mp: 193-196℃(泡状)。

〈実施例157;1-(2-クロロベンジル)-6-(2,5-ジメチルベンゼンスルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール(219)の合成〉 実施例155の方法に従い、6-カルポキシー1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.500g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.530g)、2,5-キシレンスルホンアミド(0.616g)、ジアザビシクロウンデセン(0.506g)から1-(2-クロロベンジル)-6-(2,5-ジメチルベンゼンスルホニルカルバモイルー2-メチルベンズイミダゾール(219)(0.490g)を得た

### [化合物(219)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.35(3H, s), 2.48(3H, s), 2.51(3H, s), 5.58(2H, s), 6.45(1H, d, J=7.5Hz), 7.20-7.27(2H, m), 7.31-7.39(2H, m), 7.56(1H, d, J=8.0Hz), 7.64(1H, d, J=8.5Hz), 7.75(1H, d, J=8.5Hz), 7.82(1H, s), 8.06(1H, s), 12.45(1H, br s).

IR(KBr): 1690cm-1.

Mass(FAB) : m/e 468(M+1).

mp: 266.5-267.5°C.

<実施例 158; 1-(2-クロロベンジル) -2-メチル-6-(4-ニトロベンゼンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダソール (220) の合成>

6-カルボキシー1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (0.400g) のN, N-ジメチルホルムアミド (15ml) 溶液にN, N'-カルボジイミダゾール (0.432g) を一度に加え、室温で1時間撹拌した。つづいて、4-ニトロベンゼンスルホンアミド (0.538g) 及びジアザビシクロウンデセン (0.405g) のN, N-ジメチルホルムアミド (5ml) 溶液を加え、100°Cで84時間撹拌した。反応液を冷却し、減圧下で溶媒を留去した。残渣にクロロホルムと塩酸を加えて撹拌すると結晶が析出した。結晶を違別、乾燥することにより1- (2-クロロベンジル) -2-メチル-6- (4-ニトロベンゼンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (220)を0.300g得た。

[化合物 (220)の物性]

<sup>1</sup>H-NME(DMSO-d6, δ): 2.56(3H, s), 5.65(2H, s), 6.54(1H, d, J=7.6Hz), 7. 23(1H, t, J=7.6Hz), 7.34(1H, t, J=7.6Hz), 7.56(1H, t, J=8.0Hz), 7.68(1H, d, J=8.5Hz), 7.83(1H, d, J=8.3Hz), 8.07(1H, s), 8.16(2H,d,J=8.7Hz), 8.3 7(2H, d, J=8.7Hz),

IR(KBr): 1621cm<sup>-1</sup>.

Mass(FAB): m/e 485(M+1).

mp: 330-332°C.

実施例158の方法に従い、6-カルポキシー1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.450g)、N,N'-カルポニルジイミダゾール(0.486g)、4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド(<math>0.676g)、ジアザビシクロウンデセン(0.457g)から1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-[4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニルカルバモイル]ベンズイミダゾール(<math>221)(0.390g)を得た。

[化合物(221)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.52(3H, s), 5.62(2H, s), 6.47(1H, d, J=7.2Hz), 7. 22(1H, t, J=7.5Hz), 7.34(1H, t), 7.56(1H, d, H=8.0Hz), 7.66(1H, d, 8.5Hz), 7.78(1H, d), 7.97(2H, d, J=8.3Hz), 8.06(1H, s), 8.15(2H, d, J=8.3Hz)

IR(KBr): 1620cm-1.

Mass(FAB): m/e 508(M+1).

mp: 288.0-292.0℃.

<実施例160;6-(2-クロロベンゼンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールアンモニウム塩(222)の合成>

6-カルボキシー1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミタゾール (0.450g) のN, N-ジメチルホルムアミド (15ml) 溶液にN, N'-カルボジイミタゾール (0.485g) を一度に加え、室温で1時間撹拌した。つづいて、トリフルオロメタンスルホンアミド (0.575g) 及びジアザビシクロウンデセン (0.457g) のN, N-ジメチルホルムアミド (5ml) 溶液を加え、100℃で72時間撹拌した。反応液を

冷却し、滅圧下で溶媒を留去した。残渣に水及び酢酸エチルを加え、かき混ぜながら水層が酸性になるまで10%塩酸を加えた。析出した結晶を適別した。結晶をエタノールに溶かしアンモニア水を加えpH7に調整し、さらにジイソプロビルエーテルを加えて析出した結晶を適別、乾燥することにより6-(2-クロロベンゼンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールアンモニウム塩(222)を0.360g得た。

[化合物(222)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.47(3H, s), 5.51(2H, s), 6.43(1H, d, J=7.5Hz), 7. 12(4H, br s), 7.19(1H, t, J=7.6Hz), 7.28-7.38(4H, m), 7.46(1H, d, J=8.3Hz), 7.53(1H, d, J=7.9Hz), 7.78-7.82(2H, m), 7.97(1H, m).

IR(KBr): 1590cm<sup>-1</sup>.

Mass(FAB): m/e 474(M+1-NH3).

mp: 264.0-267.0°C.

<実施例161;6-カルバモイルー1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(223)の合成>

6-カルボキシー1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.490g)とN,N-ジメチルホルムアミド(1滴)の塩化メチレン(8ml)溶液に、氷冷下で塩化オキサリル(0.437g)を加え、室温で1.5時間撹拌した。28%アンモニア水(4ml)を加え、室温で12時間撹拌した。反応液に水と塩化メチレンを加え抽出した。有機層を濃縮後して折出した結晶を集め、乾燥して6-カルバモイル-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(223)(0.240g)を得た。

[化合物(223)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.48(3H, s), 5.54(2H, s), 6.41(1H, d, J=8.4Hz), 7. 21-8.02(3H, m), 7.31(1H, dd, J=2.2 及び 8.4Hz), 7.60(1H, d, J=8.4Hz), 7. 75(1H, m), 7.93(1H, s)。

IR(KBr): 1666cm-1

mp : 112.0−114.0℃.

<実施例162;6-ペンゼンスルホニルカルバモイル-2-ペンジル-1-(2,4)の合成>

2ーベンジルー6ーカルボキシー1ー (2, 4ージクロロベンジル) ベンズイミダゾール (0.315g) のN, Nージメチルホルムアミド (5ml) 溶液にN, N'ーカルボニルジイミダゾール (0.248g) を一度に加え、室温で1時間撹拌した。つづいて、 ベンゼンスルホンアミド (0.240g) 及びジアザビシクロウンデセン (0.233g) のN, Nージメチルホルムアミド (4ml) 溶液を加え、100°Cで62時間撹拌した。反応液を冷却し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に水及びクロロホルムを加え、かき混ぜながら水層が酸性になるまで10%塩酸を加えた。クロロホルム抽出 (2回) して得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧下で溶媒を一部留去した。残渣にメタノール (4ml) と20%炭酸水素カリウム水溶液 (4ml) を加え均一にした後、10%塩酸でpH5~6に調整した。析出した結晶を濾別、乾燥 することにより6ーベンゼンスルホニルカルバモイルー2ーベンジルー1ー (2, 4 ージクロロベンジル) ベンズイミダゾール (2 2 4) を0.310g得た。

#### [化合物(224)の物件]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 4.32(1H, s), 5.61(2H, s), 6.16(1H, d, J=8.4Hz), 7.09(1H, dd, J=8.4 及び 1.9Hz), 7.18-7.10(5H, m), 7.82-7.58(6H, m), 7.97(2 H, d, J=7.6Hz), 8.10(1H, s), 12.43(1H, br s)。

IR(KBr): 1703cm<sup>-1</sup>

mp: 236.0-238.0°C.

<実施例163;5-ペンゼンスルホニルカルパモイル-2-ペンジル-1-(2,4-ジクロロベンジル) ペンズイミダゾール(225)の合成>

実施例152の方法に従い、2-ペンジル-5-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロペンジル)ペンズイミダゾール(0.385g)、<math>N,N'-カルボニルジィミダゾー

ル (0.304g) 、ペンゼンスルホンアミド (0.294g) 、ジアザビシクロウンデセン (0.285g) から5-ペンゼンスルホニルカルバモイルー2-ペンジルー1- (2, 4-ジクロロペンジル) ペンズイミダゾール  $(2\ 2\ 5)$  (0.270g) を得た。

[化合物(225)の物性]

'H-NME(DMSO-d6,  $\delta$ ): 4.28(2H, s), 5.52(2H, s), 6.14(1H, d, J=8.4Hz), 7. 21-7.06(6H, m), 7.42(1H, d, J=8.6Hz), 7.76-7.57(5H, m), 8.05-7.95(2H, m), 8.24(1H, s), 12.43(1H, br s).

IR(KBr): 1691cm-1.

mp: 107:0-110.0°C.

〈実施例164;6ーベンゼンスルホニルカルバモイルー1ー(ピフェニルー4ーイルメチル)ー2ーヒドロキシベンズイミダゾール(226)の合成>Nーベンゼンスルホニルー4ーアミノー3ー(ピフェニルー4ーイルメチルアミノ)ベンズアミド (0.400g) の酢酸溶液 (5ml) にテトラメトキシメタン (0.220g)を加え、80℃で2時間撹拌した。反応液を濃縮し、20%炭酸水素カリウム水溶液を加え塩基性にした後、10%塩酸でpH5~6に調整した。析出した結晶を集め、これにメタノール(10ml)、10%塩酸(0.50g)、35%塩酸(0.35g)を加え、60℃で15時間撹拌した。20%炭酸水素カリウム水溶液を加えアルカリ性にした後、10%塩酸でpH5~6に調整した。析出した結晶を違別、乾燥することにより6ーベンゼンスルホニルカルバモイルー1ー(ピフェニルー4ーイルメチル)ー2ーヒドロキシベンズイミダゾール(226)(0.219g)を得た。

「化合物(226)の物性】

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 5.07(2H, s), 7.08(1H, d, J=8.2Hz), 7.33-7.39(3H, m), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.65(7H, m), 7.66-7.72(2H, m), 7.96-7.80(2 H, m), 11.46(1H, s), 12.34(1H, s).

IR(KBr): 1704, 1686cm<sup>-1</sup>.

Mass(FD): m/e 483(M).

mp: 268.7-273.9℃.

〈実施例165;6ーペンゼンスルホニルカルバモイルー1ー(ピフェニルー4ーイルメチル)ー2ーメルカプトペンズイミダゾール(227)の合成> Nーペンゼンスルホニルカルバモイルー4ーアミノー3ー(ピフェニルー4ーイルメチルアミノ)ペンズアミド(0.800g)のメタノール(10ml)溶液に二硫化炭素(2ml)を加え、50℃で70時間撹拌した。クロロホルムと水を加えて析出した結晶を違別、乾燥することにより6ーペンゼンスルホニルカルバモイルー1ー(ピフェニルー4ーイルメチル)ー2ーメルカプトペンズイミダゾール(227)(0.719g)を得た。

[化合物(227)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 5.55(2H, s), 7.28(1H, d, J=8.4Hz), 7.35(1H, t, J=6.3Hz), 7.39-7.47(4H, m), 7.61-7.65(6H, m), 7.69(1H, t, J=7.4Hz), 7.78(1H, dd, J=8.4 及び 1.4Hz), 7.87(1H, s), 7.81-7.98(2H, m), 12.51(1H, s), 13.29(1H, s)。

IR(KBr): 1701cm<sup>-1</sup>

mp: 320.0-321.0°C.

く実施例 166;6ーペンゼンスルホニルカルバモイルー1ー(ビフェニルー4ーイルメチル) -2ーメトキシベンズイミダゾール(228) の合成>

Nーベンゼンスルホニルー4ーアミノー3ー(ピフェニルー4ーイルメチルアミノ) ペンズアミド (0.400g) の酢酸溶液 (3ml) にテトラメトキシメタン (0.250g) を加え、80℃で2時間撹拌した。反応液にメタノールを加え、析出した結晶を 集めた。結晶はアセトン (1ml) とメタノール (8ml) の混合溶媒で洗浄、濾別、乾燥することにより6ーペンゼンスルホニルカルバモイルー1ー(ピフェニルー4ーイルメチル) ー2ーメトキシベンズイミダゾール (228) (0.280g) を得た。[化合物 (228) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 4.17(3H, s), 5.33(2H, s), 7.30(2H, d, J=8.2Hz), 7.

35(1H, t, J=7.4Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.50(1H, d, J=8.4Hz), 7.60-7.6 5(6H, m), 7.68-7.72(2H, m), 7.98-8.01(2H, m), 8.05(1H, d, J=1.5Hz), 8.18 (1H, s), 12.50(1H, s).

IR(KBr): 1690cm<sup>-1</sup>.

mp: 136.0-138.5°C.

[化合物(229)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 5.44(2H, s), 7.23(1H, d, J=8.4Hz), 7.36(1H, t, J=7.6Hz), 7.41(2H, d, J=8.1Hz), 7.45(2H, t, J=7.5Hz), 7.58(2H, t, J=7.8Hz), 7.60-7.71(7H, m), 7.94(2H, d, J=8.3Hz), 12.38(1H, s), 12.52(1H, s). IR(KBr): 1670cm<sup>-1</sup>.

mp: 247.5-250.0°C.

Nーベンゼンスルホニルカルバモイルー4ーアミノー3ー (ピフェニルー4ーイルメチルアミノ) ベンズアミド (0.300g)、メチルイソチオシアネート (0.200g)、メタノール (5ml)、及びアセトン (5ml) の混合物を室温で12時間撹拌した。さらに97%硫酸 (1ml)を加え、室温で43時間撹拌した。反応液に20%炭酸水素カリウム水溶液を加えて塩基性にした後、濃縮し、残渣を酢酸エチルと水から抽出した。有機層を濃縮、クロロホルムに溶解し、ヘキサンを加えて析出した結晶を違別、乾燥することにより6ーベンゼンスルホニルカルバモイルー1ー (ピフェニルー4ーイルメチル) ー2ーメチルアミノベンズイミダゾール (230) (0.140g)を得た。

[化合物(230)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.98(3H, d, J=4.4Hz), 5.34(2H, s), 7.22(2H, d, J=8.2Hz), 7.26(1H, d, J=8.4Hz), 7.34(1H, t, J=7.3Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.57(2H, t, J=7.6Hz), 7.59-7.68(6H, m), 7.76(1H, s), 7.95(2H, d, J=7.4Hz), 12.28(1H, s).

IR(KBr): 1672cm<sup>-1</sup>.

 $Mass(FAB) : \mathbf{m}/e 497(M+1)$ 

mp: 225.0-228.0°C.

く実施例 169;2-アミノー6-ベンゼンスルホニルカルバモイルー1-(ビフェニルー4-イルメチル)ベンズイミダゾール(231)の合成>

Nーベンゼンスルホニルカルバモイルー4ーアミノー3ー (ピフェニルー4ーイルメチルアミノ) ベンズアミド (1.500g) にメタノール (10ml)、アセトン (10ml)、プロモシアン (0.395g) を加え、室温で100時間、50°Cで30時間撹拌した。クロロホルムと水を加え抽出した。有機層は水洗 (6回)、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 酢酸エチル/メタノール=9/1)で精製することにより、2ーアミノー6ーベンゼンスルホニルカルバモイルー1ー (ピフェニルー4ーイルメチル) ベンズイミダゾール (231) (0.135g) を得た

[化合物 (231) の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ): 5.32(2H, s), 6.77(2H, s), 7.05(1H, d, J=8.8Hz), 7.21(2H, d, J=8.3Hz), 7.31-7.38(4H, m), 7.43(2H, t, J=7.5Hz), 7.58-7.65(6H, m), 7.79-7.82(2H, m).

IR(KBr): 1684cm<sup>-1</sup>.

Mass(FAB) : m/e 483(M+1).

mp: 352.5-355.0°C.

<実施例 170; 6-ペンゼンスルホニルカルバモイルー1-(ピフェニルー4-イルメチル) <math>-2-n-プロピルペンズイミダゾールカリウム塩(232) の合成>

Nーベンゼンスルホニルー4ーアミノー3ー (ピフェニルー4ーイルメチルアミノ) ベンズアミド (0.300g) のN, Nージメチルホルムアミド (2ml) 溶液にトリエチルアミン (0.060g) と塩化プチリル (0.084g) を加え、室温で1.5時間撹拌した。反応液をそのままでシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、Nーベンゼンスルホニルー3ー (ピフェニルー4ーイルメチルアミノ) ー4ープチリルアミノベンズアミド (0.250g) を得た。これに、メタノール (5ml) と35%塩酸 (0.50g) を加え、60°Cで3時間撹拌した。20%炭酸水素カリウムを加えて反応を停止し、酢酸エチルと水から抽出した。有機層を濃縮、生成物を少量のクロロホルムに溶かし、エーテルを加えて結晶化させた。結晶を濾別、乾燥することにより6ーベンゼンスルホニルカルバモイルー1ー (ピフェニルー4ーイルメチル) ー2ーnープロピルベンズイミダゾールカリウム塩 (232) (0.157g) を得た。

# [化合物(232)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.95(3H, t, J=7.4Hz), 1.77(2H, q, J=7.5Hz), 2.82(2H, t, J=7.5Hz), 5.55(2H, s), 7.11(2H, d, J=8.2Hz), 7.32-7.38(4H, m), 7.43(2H, t, J=7.5Hz), 7.47(1H, d, J=8.4Hz), 7.58-7.64(4H, m), 7.79-7.83(3Hz)

, m), 7.96(1H, s)

IR(Nujol): 1592cm<sup>-1</sup>

Mass(FAB): m/e 548(M+1).

mp: 279.0-282.0°C.

〈実施例171;6ーベンゼンスルホニルカルバモイルー1ー(ピフェニルー4ーイルメチル)ー2ーnーヘプチルペンズイミダゾール(233)の合成〉 実施例170の方法に従い、Nーベンゼンスルホニルー4ーアミノー3ー(ピフェニルー4ーイルメチルアミノ)ベンズアミド(0.400g)、トリエチルアミン(0.080g)、塩化オクタノイル(0.170g)から6ーベンゼンスルホニルカルバモイルー1ー(ピフェニルー4ーイルメチル)ー2ーnーヘプチルベンズイミダゾール(233)(0.232g)を得た。

[化合物(233)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.79(3H, t, J=7.3Hz), 1.12-1.24(6H, m), 1.24-1.31(2H, m), 1.66-1.73(2H, m), 2.84(2H, t, J=7.6Hz), 5.58(2H, s), 7.14(2H, d, J=8.1Hz), 7.34(2H, t, J=7.6Hz), 7.43(2H, t, J=7.4Hz), 7.52-7.66(7H, m), 7.75(1H, d, J=8.8Hz), 7.95(2H, d, J=7.6Hz), 8.15(1H, s), 12.45(1H, s), IR(KBr): 1688cm<sup>-1</sup>,

mp: 112.0-117.5°C.

〈実施例172;6ーベンゼンスルホニルカルバモイルー1ー(ピフェニルー4ーイルメチル)ー2ークロロメチルベンズイミダゾール(234)の合成〉 実施例170の方法に従い、Nーベンゼンスルホニルー4ーアミノー3ー(ピフェニルー4ーイルメチルアミノ)ベンズアミド(0.300g)、トリエチルアミン(0.060g)、塩化クロロアセチル(0.102g)から6ーベンゼンスルホニルカルバモイルー1ー(ピフェニルー4ーイルメチル)ー2ークロロメチルベンズイミダゾール(234)(0.193g)を得た。

[化合物(234)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 5.10(2H, s), 5.71(2H, s), 7.23(2H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.3Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.66(6H, m), 7.69(1H, t, J=7.5Hz), 7.75-7.81(2H, m), 7.98-8.01(2H, m), 8.16(1H, s), 12.52(1H, s)

IR(KBr): 1700cm-1.

mp: 220.5-223.5°C.

〈実施例173;6ーベンゼンスルホニルカルバモイルー1ー(ピフェニルー4ーイルメチル)ー2ーメトキシメチルベンズイミダゾール(235)の合成〉 実施例170の方法に従い、Nーベンゼンスルホニルー4ーアミノー3ー(ピフェニルー4ーイルメチルアミノ)ペンズアミド(0.400g)、トリエチルアミン(0.115g)、塩化メトキシアセチル(0.131g)から6ーベンゼンスルホニルカルバモイルー1ー(ピフェニルー4ーイルメチル)ー2ーメトキシメチルベンズイミダゾール(235)(0.183g)を得た。

[化合物 (235) の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ): 3.31(3H, s), 4.72(2H, s), 5.63(2H, s), 7.23(2H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.4Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.65(6H, m), 7.70(1H, t, J=7.5Hz), 7.72-7.79(2H, m), 7.98-8.01(2H, m), 8.18(1H, s), 12.50(1H, s).

IR(KBr): 1690cm<sup>-1</sup>.

ED: 195.0-198.0°C.

<実施例174;6-ペンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4 -イルメチル)-2-i-プロピルペンズイミダソールカリウム塩(236)の合 成>

実施例 170の方法に従い、N-ベンゼンスルホニルー<math>4-アミノー3-(ピフェニルー4-イルメテルアミノ)ベンズアミド (0.400g)、トリエチルアミン (0.080g)、塩化イソブチリル (0.112g) を原料に反応した。粗精製物をメタノー

ルと20%炭酸水素カリウム水溶液の混合溶媒に溶かし、10%塩酸でpHを7に調整した。析出した結晶は6ーベンゼンスルホニルカルバモイルー1ー(ピフェニルー4ーイルメチル)ー2ーiープロビルベンズイミダゾールカリウム塩(236)(0.167g)であった。

[化合物(236)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 1.26(6H, d, J=6.8Hz), 3.25-3.40(1H, m), 5.58(2H, s), 7.09(2H, d, J=8.3Hz), 7.32-7.37(4H, m), 7.43(2H, t, J=7.5Hz), 7.48(1H, d, J=8.4Hz), 7.58-7.64(4H, m), 7.79-7.83(3H, m), 7.95(1H, s).

IR(Nujol): 1592cm-1.

Mass(FAB): m/e 548(M+1).

mp: 310.1-312.7°C.

〈実施例175;6ーベンゼンスルホニルカルバモイルー1ー (ピフェニルー4ーイルメチル)ー2ーメチルチオペンズイミダゾール (237)の合成〉6ーベンゼンスルホニルカルバモイルー1ー (ピフェニルー4ーイルメチル)ー2ーメルカプトベンズイミダゾール (0.310g)のメタノール (5ml) 溶液に20%水酸化カリウム水溶液 (0.323g)、水 (2ml)、続いてヨウ化メチル (0.123g)を加え、室温で2時間撹拌した。10%塩酸でpH5~6に調整し、析出した結晶を濾別、乾燥することにより6ーベンゼンスルホニルカルバモイルー1ー (ピフェニルー4ーイルメチル)ー2ーメチルチオペンズイミダゾール (237) (0.281g)を得た

[化合物(237)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.75(3H, s), 5.48(2H, s), 7.25(2H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.4Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.66(7H, m), 7.68-7.75(2H, m), 7.82-7.99(2H, m), 8.19(1H, d, J=1.6Hz), 12.43(1H, s).

IR(KBr): 1685cm-1.

mp: 218.8-220.4°C.

く実施例176;6-ペンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-エチルチオペンズイミダゾール(238)の合成>

実施例 175の方法に従い、6ーベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル) -2-メルカプトベンズイミダゾール (0.240g) とヨウ化エチル (0.117g) から6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル) -2-エチルチオベンズイミダゾール (238) (0.225g) を得た。

[化合物(238)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 1.39(3H, t, J=7.3Hz), 3.37(2H, q, J=7.3Hz), 5.47(2 H, s), 7.24(2H, d, J=8.1Hz), 7.35(1H, t, J=7.1Hz), 7.44(2H, t, J=7.6Hz), 7.57-7.68(8H, m), 7.75(1H, d, J=8.4Hz), 7.98(2H, d, J=7.5Hz), 8.15(1H, s), 12.43(1H, s).

IE(KBr): 1686cm<sup>-1</sup>,

mp: 125.5-129.5°C.

〈実施例177;6ーベンゼンスルホニルカルパモイルー1ー(ピフェニルー4ーイルメチル)ー2ーnープロピルチオベンズイミダゾール(239)の合成〉 実施例175の方法に従い、6ーベンゼンスルホニルカルパモイルー1ー(ピフェニルー4ーイルメチル)ー2ーメルカプトベンズイミダゾール(0.220g)とヨウ化nープロピル(0.117g)から6ーベンゼンスルホニルカルパモイルー1ー(ピフェニルー4ーイルメチル)ー2ーnープロピルチオベンズイミダゾール(239)(0.156g)を得た。

[化合物(239)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.97(3H, t, J=7.4Hz), 1.76(2H, q, J=7.2Hz), 3.29-3.36(2H, m), 5.48(2H, s), 7.24(2H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.3Hz), 7.4(2H, t, J=7.4Hz), 7.58-7.71(8H, m), 7.74(1H, dd, J=8.5 及び 1.7Hz), 7.99(2H, d, J=7.7Hz), 8.17(1H, s), 12.43(1H, s)。

IR(KBr): 1690cm-1.

mp: 106.0-111.5°C.

く実施例178;6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4ーイルメチル)-2-nーヘキシルチオベンズイミダゾール(240)の合成>実施例175の方法に従い、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-メルカプトベンズイミダゾール(0.250g)とヨウ化n-ヘキシル(0.166g)から6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-n-ヘキシルチオベンズイミダゾール(240)(0.212g)を得た。

## [化合物(240)の物性]

<sup>1</sup>H-NME(DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.82(3H, t, J=7.9Hz), 1.19-1.33(4H, m), 1.33-1.44(2H, m), 1.68-1.75(2H, m), 3.30-3.43(2H, m), 5.48(2H, s), 7.23(2H, d, J=8.2Hz), 7.35(1H, t, J=7.1Hz), 7.44(2H, t, J=7.6Hz), 7.60-7.75(9H, m), 8.0 0(2H, d, J=7.7Hz), 8.19(1H, s), 12.44(1H, s).

IR(KBr): 1688cm<sup>-1</sup>.

mp: 139.5-141.0°C(分解)。

〈実施例179;6ーペンゼンスルホニルカルバモイルー1ー(ピフェニルー4ーイルメチル)ペンズイミダゾール(241)の合成>

Nーペンゼンスルホニルー4ーアミノー3ー(ピフェニルー4ーイルメチルアミノ)ペンズアミド (0.400g) と蟻酸 (2 $\pm$ 1) の混合物を90°Cで3時間撹拌した。反応液を濃縮し、メタノールを加えて析出した結晶を濾別、乾燥することにより6ーペンゼンスルホニルカルパモイルー1ー(ピフェニルー4ーイルメチル)ペンズイミダゾール (241) (0.243g) を得た。

### [化合物(241)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 5.60(2H, s), 7.35(1H, t, J=7.2Hz), 7.39(2H, d, J=8.2Hz), 7.44(2H, t, J=7.6Hz), 7.61-7.77(9H, m), 8.00(2H, d, J=7.7Hz), 8.2

6(1H, s), 8.66(1H, s), 12.5(1H, s)

IR(KBr): 1683cm<sup>-1</sup>.

mp: 141.5-143.6°C.

〈実施例180;1-(4-ベンジルオキシベンジル)-2-メチルー6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール(242)の合成>N-(2-ビリジルメチル)ー4-アセチルアミノー3-(4-ベンジルオキシベンジルアミノ)ベンズアミド(0.434g)に酢酸(4ml)とエタノール(8ml)を加え、90℃で7時間撹拌した。減圧濃縮して得られた残渣に、酢酸エチルとエーテルを加えて結晶化させた。結晶を濾別、乾燥することにより、1-(4-ベンジルオキシベンジル)-2-メチルー6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール(242)を0.375g得た。

[化合物(242)の物性]

'H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 2.59(3H, s), 4.78(2H, d, J=4.8Hz), 5.01(2H, s), 5.31 (2H, s), 6.89(2H, d, J=8.7Hz), 6.99(2H, d, J=8.6Hz), 7.21(1H, dd, J=5.1 及び 7.4Hz), 7.29-7.42(6H, m), 7.62(1H, br t), 7.65-7.75(3H, m), 7.98(1H, s), 8.57(1H, d, J=4.1Hz)。

IR(KBr): 1640cm<sup>-1</sup>.

mp: 169.0-170.0°C.

<実施例181;2-メチルー1-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-6-[(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (243) の合成 >

N-(2-ビリジルメチル) -4-アセチルアミノ-3-(3, 4-メチレンジオキシベンジルアミノ) ベンズアミド(0.490g) に酢酸(2ml) とメタノール(5ml) を加え、70℃で8時間撹拌した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:酢酸エチル/メタノール=9/1) で精製し、酢酸エチルから結晶化させた。結晶を濾別、乾燥することにより、2-メチル-1-(

3, 4-メチレンジオキシベンジル) -6-[(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (243) を0.270g得た。

[化合物(243)の物性]

'H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 2.59(3H, s), 4.78(2H, d, J=4.8Hz), 5.28(2H, s), 5.93 (2H, s), 6.51(1H, d, J=1.6Hz), 6.55(1H, dd, J=1.4 及び 7.9Hz), 6.72(2H, d, J=8.0Hz), 7.22(1H, dd, J=6.7 及び 5.0Hz), 7.34(1H, d, J=7.7Hz), 7.62(1H, br t), 7.67-7.75(3H, m), 7.96(1H, d, J=1.1Hz), 8.58(1H, d, J=4.9Hz)

IR(KBr): 1637cm<sup>-1</sup>.

mp: 190.5-192.0°C.

<実施例182;2-メチルー6ー[(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ー1 ー[4-(1, 2, 3-チアジアゾールー4-イル) ペンジル] ベンズイミダゾール (244) の合成>

実施例 180 の方法に従い、N-(2-ヒリジルメチル) -4-アセチルアミノ -3-[4-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル) ペンジルアミノ] ペンズアミド <math>(0.50g) から2-メチル-6-[(2-ヒリジルメチル) カルバモイル] -1-[4-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル) ペンジル] ペンズイミダゾール <math>(244) (0.33g) を得た。

[化合物(244)の物性]

'H-NME(CDC13, る): 2.58(3H, s), 4.58(2H, d, J=5.9Hz), 5.62(2H, s), 7.24 (1H, dd, J=7.3 及び 5.0Hz), 7.28-7.33(3H, m), 7.64(1H, d, J=8.4Hz), 7.73 (1H, dt, J=7.7 及び 1.6Hz), 7.81(1H, dd, J=8.4 及び 1.3Hz), 8.10(1H, d, J=8.2Hz), 8.13(1H, s), 8.49(1H, d, J=4.2Hz), 9.04(1H, t, J=5.9Hz), 9.58(1H, s)。

IR(KBr): 1642cm<sup>-1</sup>.

mp: 216.0-217.0°C.

く実施例 183; 6-ベンゼンスルホニルカルパモイル-1-(2, 4-ジフルオロペンジル) -2-メチルペンズイミダゾール (245) の合成>

N-ベンゼンスルホニルー4ーアセチルアミノー3ー(2,4ージフルオロベンジルアミノ)ベンズアミド(0.370g)を10%塩酸(3.3g)、メタノール(6ml)、水(4ml)の混合溶媒に溶かし、さらに35%塩酸(0.5g)を加えて60℃で3時間撹拌した。20%炭酸水素カリウム水溶液を加えて、反応液を塩基性にした後、10%塩酸でpH5~6に調整した。析出した結晶を濾別、乾燥することにより、6ーベンゼンスルホニルカルパモイルー1ー(2,4ージフルオロベンジル)ー2ーメチルベンズイミダゾール(245)を0.182g得た。

[化合物(245)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6, る): 2.53(3H, s), 5.56(2H, s), 6.95-7.01(1H, m), 7.04(1H, dt, J=8.7 及び 1.4Hz), 7.32(1H, dt, J=10.7 及び 2.1Hz), 7.59-7.66(3H, m), 7.68-7.74(2H, m), 8.00(2H, d, J=8.1Hz), 8.13(1H, s), 12.43(1H, s)。 IR(KBr): 1686cm<sup>-1</sup>。

mp: 234.5-235.5℃(分解を伴う)。

<実施例184;6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4 -イルメチル)-2-フェニルベンズイミダゾール(246)の合成>

Nーペンゼンスルホニルー4ーアミノー3ー (ピフェニルー4ーイルメチルアミノ) ペンズアミド (0.500g) のN, Nージメチルホルムアミド (5ml) 溶液にトリエチルアミン (0.115g) と塩化ペンゾイル (0.200g) を加えた。室温で15時間撹拌した後、炭酸水素カリウム水溶液を加えて反応を停止した。減圧下、溶媒を留去し、残渣を水とメタノールの混合液に溶かし、10%塩酸でpH5~6に調整した。析出した結晶を集め、乾燥することによりNーペンゼンスルホニルー4ーペンゾイルアミノー3ー (ピフェニルー4ーイルメチルアミノ) ペンズアミドの粗精製物 (0.393g) を得た。これを実施例183の方法によって、6ーペンゼンスルホニルカルバモイルー1ー (ピフェニルー4ーイルメチル) ー2ーフェニルペンズイミダゾ

ール(246)(0.270g)に変換した。

[化合物(246)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 5.70(2H, s), 7.07(2H, d, J=8.2Hz), 7.32-7.37(1H, m), 7.43(2H, t, J=5.7Hz), 7.53-7.58(2H, m), 7.58-7.65(7H, m), 7.68-7.72(1H, m), 7.77(2H, dd, J=7.5 及び 1.5Hz), 7.81-7.83(2H, m), 7.98-8.02(2H, m), 8.22(1H, s), 12.47(1H, s)。

IR(KBr): 1690cm-1.

mp: 138.5-139.5°C.

実施例 183の方法に従い、N-ベンゼンスルホニルー<math>4-アセチルアミノー3 -(2-ニトロベンジルアミノ) ベンズアミド (0.79g) から6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-メチル-1- (2-ニトロベンジル) ベンズイミダゾール (247) (0.237g) を得た。

[化合物(247)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ): 2.48(3H, s), 5.01(2H, s), 5.93(2H, s), 6.28-6.30(1 H, m), 7.55-7.62(4H, m), 7.64-7.74(3H, m), 7.97(2H, d, J=8.0Hz), 8.10(1H, s), 8.22-8.28(1H, m), 12.39(1H, s).

IR(KBr): 1686cm<sup>-1</sup>

mp: 269.5-272.5(分解を伴う)。

実施例183の方法に従い、N-ペンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3 ーペンジルアミノペンズアミド (0.38g) から6-ペンゼンスルホニルカルバモイル-2-メチル-1-ペンジルペンズイミダゾール (248) (0.222g) を得た。 [化合物 (248) の物性] 'H-NME(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.54(3H, s), 5.55(2H, s), 7.12(2H, d, J=7.9Hz), 7. 28(1H, t, J=7.3Hz), 7.34(2H, t, J=7.0Hz), 7.61-7.66(3H, m), 7.69-7.76(2H, m), 8.00(2H, d, J=7.9Hz), 8.18(1H, s), 12.43(1H, s).

mp: 260.0-262.0℃(分解を伴う)。

IR(KBr): 1695cm<sup>-1</sup>.

実施例 183の方法に従い、N-ペンゼンスルホニルー4-アセチルアミノー3 -(4-ニトロペンジルアミノ) ペンズアミド (0.505g) から<math>6-ペンゼンスルホニルカルバモイルー2-メチルー1-(4-ニトロペンジル) ペンズイミダゾール (249) (0.255g) を結晶として得た。また、濾液を濃縮することにより6-ペンゼンスルホニルカルバモイルー2-メチルー1-(4-ニトロペンジル) ペンズイミダゾールカリウム塩 (250) (0.136g) を結晶として得た。

「化合物 (249) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6, る): 2.50(3H, s), 5.70(2H, s), 7.30(2H, d, J=8.7Hz), 7.52(2H, t, J=7.6Hz), 7.57(2H, d, J=8.3Hz), 7.76(1H, dd, J=8.4 及び 1.4Hz), 7.92(2H, d, J=7.3Hz), 8.05(1H, s), 8.20(2H, d, J=8.7Hz), 12.43(1H, s)

IR(KBr): 1686cm<sup>-1</sup>.

**p**: 164.5−167.0°C。

[化合物(250)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.51(3H, s), 5.68(2H, s), 7.28(2H, d, J=8.5Hz), 7.32-7.41(3H, m), 7.46(1H, d, J=8.4Hz), 7.78-7.86(3H, m), 7.91(1H, s), 8. 20(2H, d, J=8.5Hz).

IR(KBr): 1594cm-1.

mp: 326.0-328.0℃(分解を伴う)。

Nーペンゼンスルホニルー3ーアミノー4ーアセチルアミノベンズアミドカリウム塩 (0.500g)、臭化 4ーペンジルオキベンジル (0.470g)、20%炭酸水素カリウム水溶液 (0.925g) 及びN, Nージメチルホルムアミド (3ml) の混合物を90℃で1時間撹拌した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液:酢酸エチル/メタノール=9/1) で精製することにより、Nーペンゼンスルホニルー4ーアセチルアミノー3ー (4ーペンジルオキベンジルアミノ) ベンズアミドの粗精製物を得た。このものを実施例183の方法で環化することにより、6ーペンゼンスルホニルカルバモイルー1ー (4ーペンジルオキシベンジル) -2ーメチルペンズイミダゾール (251)を0.160g得た。

[化合物(251)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.54(3H, s), 5.05(2H, s), 5.44(2H, s), 7.09(2H, d, J=8.7Hz), 7.32(2H, d, J=7.0Hz), 7.29-7.44(5H, m), 7.58-7.67(3H, m), 7.68-7.75(2H, m), 7.79-8.02(2H, m), 8.18(1H, s), 12.46(1H, s).

IR(KBr): 1685cm-1.

mp: 111.0-114.0°C.

N-(2-ビリジルメチル)-4-アセチルアミノ-3-二トロベンズアミドの粗精製物(1.00g)と酢酸(8ml)とエタノール(12ml)の混合物に5%パラジウム/炭素(0.10g)を加え、水素雰囲気下、80℃で7時間撹拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮した。残渣に酢酸エチルを加えて結晶化させた。結晶を濾別、乾燥することにより、2-メチル-5-[(2-ビリジルメチル)カルパモイル]ベンズイ

ミダゾール (252) (0.57g) を得た。

[化合物(252)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 2.52(3H, s), 4.59(2H, d, J=5.9Hz), 7.26(1H, dd, J=7.1 及び 5.1Hz), 7.33(1H, d, J=7.8Hz), 7.50(1H, d, J=8.4Hz), 7.72-7.78(2H, m), 8.08(1H, s), 8.51(1H, d, J=4.8Hz), 9.04(1H, t, J=5.8Hz), 12.44(1H, s)。

IR(KBr): 1641cm<sup>-1</sup>.

mp: 212.0-215.0°C.

1-メチルー5- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール(1.00g) にジクロロメタン (10ml) とトリエチルアミン (0.760g) を加え、さらに塩化ベンゼンスルホニル (0.994g) を適下した。3時間撹拌した後、反応液を水で3回洗浄し、さらに炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 酢酸エチル/メタノール=9/1) で精製すると、1-ベンゼンスルホニルー2ーメチルー6- [(2ービリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾールと1ーベンゼンスルホニルー2ーメチルー5ー [(2ービリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾールの混合物を1.38のg得た。さらにこの混合物を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 酢酸エチル/メタノール=100/3) で精製することにより、油状の1ーベンゼンスルホニルー2ーメチルー6ー [(2ービリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (253) を0.550g、油状の1ーベンゼンスルホニルー2ーメチルー5ー [(2ービリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (253) を0.550g、油状の1ーベンゼンスルホニルー2ーメチルー5ー [(2ービリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (254) を0.540g 得た。油状物は塩化メチレン (1.5ml) に溶かし、ジエチルエーテルを加えて結晶

化させた。

[化合物(253)の物性]

'H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 2.84(3H, s), 4.81(2H, d, J=4.8Hz), 7.24(1H, dd, J=5.1 及び 7.3Hz), 7.37(1H, d, J=7.7Hz), 7.53(2H, dd, J=7.9 及び 7.5Hz), 7.63-7.74(2H, m), 7.85(1H, dd, J=8.4 及び 1.2Hz), 7.97(2H, dd, J=9.6 及び 1.1Hz), 8.58-8.61(2H, m)。

IR(KBr): 1636cm-1.

mp: 163.4-164.3°C.

[化合物(254)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る):2.83(3H, s), 4.78(2H, d, J=4.7Hz), 7.23(1H, dd, J=4.9 及び 8.6Hz), 7.34(1H, d, J=7.9Hz), 7.53(2H, dd, J=7.5 及び 8.4Hz), 7.64-7.75(3H, m), 7.91-7.96(3H, m),8.10(1H, d, J=9.1Hz), 8.14(1H, d, J=1.3Hz), 8.56(1H, dd, J=4.9 及び 1.0Hz)。

IR(KBr): 1657cm<sup>-1</sup>.

mp: 88.3-91.3°C.

2-メチルー5- [ (2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (3.56g) にN, N-ジメチルホルムアミド (10ml)、臭化4-ニトロベンジル (3.24g) 及び炭酸水素ナトリウム (2.52g) を加え、80℃で2時間加熱した。反応液にクロロホルムと水を加え、分液した。有機層を減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 酢酸エチル/メタノール=4/1) で精製して 2-メチルー1- (4-ニトロベンジル) -6- [ (2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール及び2-メチルー1- (4-ニトロベンジル) -5- [ (

2-ヒリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾールの混合物を得た。さらにこの混合物を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 酢酸エチル/メタノール=85/15) で位置異性体を分離し、さらにそれぞれをクロロホルムとジエチルエーテルの混合溶媒から再結晶することにより、2-メチル-1-(4-1) ベンズイミダゾール (255) を1.37g、2-メチル-1-(4-1) インニトロベンジル) ー5ー [(2ーヒリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミグゾール (256) を1.19g得た

## [化合物(255)の物性]

'H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 2.59(3H, s), 4.77(2H, d, J=4.8Hz), 5.48(2H, s), 7.09 (2H, d, J=8.7Hz), 7.22(1H, dd, J=7.2 及び 4.9Hz), 7.33(1H, d, J=7.8Hz), 7.66-7.70(2H, m), 7.73(1H, dd, J=8.4 及び 1.5Hz), 7.78(1H, d, J=8.4Hz), 7.91(1H, d, J=1.2Hz), 8.15-8.19(2H, m), 8.56(1H, d, J=4.6Hz)。

 $IR(KBr) : 1652cm^{-1}$ 

mp: 116.1-119.1°C.

[化合物(256)の物性]

'H-NMR(CDC1<sub>3</sub>, る): 2.59(3H, s), 4.79(2H, d, J=4.8Hz), 5.46(2H, s), 7.17-7.24(4H, m), 7.35(1H, d, J=7.8Hz), 7.69(2H, dt, J=7.6 及び 1.7Hz), 7.83(1H, d, J=8.4Hz), 8.19(2H, d, J=8.6Hz), 8.26(1H, d, J=1.3Hz), 8.57(1H, d, J=4.8Hz)。

IR(KBr): 1634cm<sup>-1</sup>.

mp: 203.7-206.3°C.

<実施例195、196;2-メチル-1-(2-フェニルエチル)-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール(257)及び2-メチル-1-(2-フェニルエチル)-5-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール(258)の合成>

実施例193、194の方法に従い、2-メチルー5-[(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール(2.00g)とヨウ化フェネチル(15.0g)から2-メチルー1-(2-フェニルエチル)-6-[(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール(<math>257)(0.30g)と2-メチルー1-(2-フェニルエチル)-5-[(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール(<math>258)(0.23g)を得た。

[化合物(257)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 2.17(3H, s), 3.10(2H, t, J=6.8Hz), 4.35(2H, t, J=6.8Hz), 4.82(2H, d, J=4.8Hz), 6.92-6.97(2H, m), 7.21-7.28(4H, m), 7.38(1H, d, J=7.8Hz), 7.78(1H, br t), 7.68-7.73(3H, m), 7.98(1H, d, J=0.9Hz), 8.6 0(1H, dd, J=1.0 及び 4.9Hz)。

IR(neat): 1633cm-1.

### 液体。

[化合物(258)の物性]

'H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 2.19(3H, s), 3.08(2H, t, J=6.8Hz), 4.35(2H, t, J=6.8Hz), 4.81(2H, d, J=4.8Hz), 6.91-6.96(2H, m), 7.19-7.26(4H, m), 7.31(1H, d, J=8.4Hz), 7.36(1H, d, J=7.8Hz), 7.64-7.73(2H, m), 7.85(1H, dd, J=1.7及び 8.4Hz), 8.19(1H, d, J=1.3Hz), 8.58(1H, d, J=4.0Hz)。

IR(neat): 1643cm-1.

#### 液体。

実施例193、194の方法に従い、2-メテル-5-[(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (1.00g) と臭化2, 4-ジフルオロベンジ

ル (1.00g) から1- (2, 4-ジフルオロベンジル) -2-メチル-6- [ (2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール(259) (0.25g) と1-(2, 4-ジフルオロベンジル) -2-メチル-5- [ (2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール(260) (0.25g) を得た。

[化合物(259)の物性]

'H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.62(3H, s), 4.78(2H, d, J=4.7Hz), 5.38(2H, s), 6.73 -6.79(2H, m), 6.88(1H, t, J=10.0Hz), 7.24(1H, dd, J=7.3 及び 5.1Hz), 7.3 5(1H, d, J=7.8Hz), 7.67-7.76(4H, m), 7.97(1H, s), 8.58(1H, d, J=4.4Hz)。 IR(KBr): 1642cm<sup>-1</sup>。

mp: 98.0-104.0°C.

[化合物(260)の物性]

'H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.62(3H, s), 4.79(2H, d, J=4.7Hz), 5.35(2H, s), 6.72 -6.81(2H, m), 6.89(1H, t, J=9.8Hz), 7.22(1H, t, J=6.2Hz), 7.28(1H, d, J=8.4Hz), 7.34(1H, d, J=7.8Hz), 7.63-7.71(2H, m), 7.83(1H, d, J=8.4Hz), 7.97(1H, s), 8.57(1H, d, J=4.7Hz).

IR(KBr): 1647cm-1.

mp: 143.5-144.0℃.

〈実施例 199、200; 1-(4-アミノベンジル) -2-メチル-6-[(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (261) 及び<math>1-(4-アミノベンジル) -2-メチル-5-[(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (262) の合成〉

2-メチル-1- (4-ニトロベンジル) -6- [ (2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾールと2-メチル-1- (4-ニトロベンジル) -5- [ (2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾールの混合物 (2.32g) にメタノール (30n1) と5%バラジウム/炭素 (0.20g) を加え、室温、水素雰囲気下で原料が消失するまで撹拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮して得られた残渣を

中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: 酢酸エチル/メタノール= 85/15)で精製し、1-(4-r)>(4-

[化合物(261)の物性]

'H-NME(CDCl<sub>3</sub>, る): 3.00(3H, s), 4.98(2H, s), 5.88(2H, s), 7.55(2H, d, J=8.6Hz), 7.69(2H, d, J=8.6Hz), 7.90(1H, d, J=8.6Hz), 7.96(1H, dt, J=7.1 及び 0.6Hz), 8.12(1H, J=8.0Hz), 8.18(1H, dd, J=8.5 及び 1.4Hz), 8.55(1H, dt, J=8.0 及び 1.7Hz), 8.62(1H, d, J=1.1Hz), 8.77(1H, dd, J=5.9 及び 1.1Hz)。

IR(KBr): 1643cm<sup>-1</sup>.

mp: 180.0-181.0°C.

[化合物(262)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 3.00(3H, s), 5.01(2H, s), 5.83(2H, s), 7.47(2H, d, J=8.5Hz), 7.78(2H, d, J=8.5Hz), 7.78(1H, d, J=8.9Hz), 7.97(1H, dt, J=7.2 及び 0.7Hz), 8.13(1H, J=8.1Hz), 8.15(1H, d, J=8.9Hz), 8.51(1H, s), 8.55(1H, dt, J=7.9 及び 1.6Hz), 8.77(1H, d, J=5.8Hz)。

IR(KBr): 1639, 1612cm<sup>-1</sup>.

mp: 168.0-171.0°C.

### )の合成>

1- (4-アミノベンジル) -2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (0340g) のクロロホルム (10ml) 溶液にトリエチルアミン (0.185g) と塩化ベンゼンスルホニル (0.210g) を加え、室温で8時間撹拌した。水を加え反応を停止し、クロロホルム抽出した。有機層を水洗 (3回)、乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで (溶離液: 酢酸エチル/メタノール=100/0~4/1) で精製することにより、1- [4- (ベンゼンスルホニルアミノ) ベンジル] -2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル)カルバモイル] ベンズイミダゾール (263)を0.300g得た。

[化合物(263)の物性]

'H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 2.53(3H, s), 4.78(2H, d, J=4.8Hz), 5.28(2H, s), 6.90 (2H, t, J=8.6Hz), 6.99(2H, d, J=8.5Hz), 7.11(1H, s), 7.23(1H, dd, J=5.5 及び 7.2Hz), 7.34(1H, d, J=7.7Hz), 7.40(2H, t, J=8.1Hz), 7.50(1H, t, J=7.5Hz), 7.66-7.74(6H, m), 7.92(1H, s), 8.56(1H, d, J=4.8Hz)。

IR(KBr): 1642cm<sup>-1</sup>.

mp: 204.4-206.5°C.

<実施例  $2 \ 0 \ 2$  ; 6-ペンゼンスルホニルアミノメチルー1- (2-クロロベンジル) -2-メチルペンズイミダゾール  $(2 \ 6 \ 4)$  の合成>

ペンゼンスルホン酸アミド (0.667g) のN, Nージメチルホルムアミド (5ml) 溶液に60%水素化ナトリウム (0.127g) を室温で加え、1時間撹拌した。さらに1 ー (2ークロロベンジル) ー6ークロロメチルー2ーメチルペンズイミダゾール塩酸塩 (0.648g) を加え、室温下で18時間撹拌した。反応液に水を加え反応を停止し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルと水を加え、抽出した。有機層を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 酢酸エチル) で精製することにより、6ーベンゼンスルホニルアミノメチルー1ー (2ークロロベンジル) ー2ーメチルベンズイミダゾール (264)を0.240g得た。

[化合物(264)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.42(3H, s), 4.02(2H, m), 4.02(2H, m), 5.44(2H, s), 6.36(1H, d, J=7.7Hz), 7.03(1H, d, J=8.4Hz), 7.18(1H, s), 7.21(1H, t), 7.33(1H, t), 7.59-7.43(5H, m), 7.73(2H, d, J=7.5Hz), 8.08(1H, s).

IR(KBr): 1522cm<sup>-1</sup>.

mp: 164.5-167.0℃。

〈実施例203;1-(ピフェニルー4ーイルメチル)ー2ーメチルー6ー[(2ーピリジルメチル)アミノメチル]ベンズイミダゾール(265)の合成>1ー(ピフェニルー4ーイルメチル)ー6ークロロメチルー2ーメチルベンズイミダゾール(0.597g)と炭酸カリウム(0.350g)のN,Nージメチルホルムアミド(3ml)溶液に2ーアミノメチルピリジン(0.372g)を加え、60℃で2時間撹拌した。水と酢酸エチルを加え抽出し、有機層を水洗(2回)した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:クロロホルム/メタノール=9/1)で精製し、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶することにより、1ー(ピフェニルー4ーイルメチル)ー2ーメチルー6ー[(2ーピリジルメチル)アミノメチル]ベンズイミダゾール(265)を0.300g得た。[化合物(265)の物性]

'H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.57(3H, s), 3.91(2H, s), 3.93(2H, s), 5.35(2H, s), 7.08-7.14(3H, m), 7.23(2H, d, J=7.3Hz), 7.30-7.35(2H, m), 7.41(2H, t), 7.50-7.55(4H, m), 7.57(1H, dt, J=1.8 及び 7.6Hz), 7.68(1H, d, J=8.1Hz), 8.53(1H, d, J=4.9Hz)。

IR(KBr): 1618cm<sup>-1</sup>.

mp: 104.5-106.0°C.

〈実施例204;Nーペンゼンスルホニルー3ー[1-(2-クロロペンジル)-2-メチルペンズイミダゾールー6-イル]プロピオンアミド(266)の合成>Nーペンゼンスルホニルー1-(2-クロロペンジル)-2-メチルペンズイミダ

ゾールー6ーアクリルアミド (0.607g) のエタノール (150ml) 溶液に5%パラジウム/炭素 (0.500g) を加え、水素雰囲気下、室温で43時間撹拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮し20%炭酸水素カリウム水溶液とメタノールの混合溶液に溶かし、10%塩酸でpH5~6に調整した。析出した結晶を濾別、乾燥することによりNーベンゼンスルホニルー3~ [1~(2~クロロベンジル) ~2~メチルベンズイミダゾール~6~イル] プロピオンアミド (266) (0.250g) を得た。

[化合物(266)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ): 2.45(3H, s), 2.52(2H, t), 2.78(2H, t), 5.37(2H, s), 6.88(1H, d, J=8.4Hz), 7.08(2H, d, J=7.4Hz), 7.22-7.34(3H, m), 7.36(1H, t, J=8.1Hz), 7.55(2H, t), 7.67(1H, t), 7.84(2H, d, J=7.6Hz), 12.04(1H, br s).

IR(KBr): 1715cm<sup>-1</sup>.

Mass(FAB): m/e 468(M+1).

mp: 229.8-233.0°C.

<実施例205;6-ペンゼンスルホニルカルパモイル-2-メチル-1- [4-(1, 2, 3-チアジアゾール-4-イル) ペンジル] ペンズイミダゾール (267) の合成>

実施例 183の方法に従い、N-ペンゼンスルホニルー4-アセチルアミノー3 ー [4-(1, 2, 3-チアジアゾールー4-イル) ペンジルアミノ] ペンズアミド (0.382g) から<math>6-ペンゼンスルホニルカルバモイル-2-メチルー1-[4-(1, 2, 3-チアジアゾールー4-イル) ペンジル] ペンズイミダゾール (267) (0.279g) を得た。

[化合物 (267) の物性]

"H-NMR(DMSO-d6, る): 2.56(3H, s), 5.62(2H, s), 7.28(2H, d, J=8.2Hz), 7.58-7.63(3H, m), 7.67(1H, t, J=7.3Hz), 7.74(1H, dd, J=8.5 及び 1.2Hz), 7.99(2H, dd, J=8.4 及び 1.2Hz), 8.10(2H, d, J=8.2Hz), 8.19(1H, s), 9.58(1H

, s), 12.47(1H, s)

IR(KBr): 1617, 1556cm<sup>-1</sup>

mp: 258.5-260.0℃(分解を伴う)。

〈実施例206;1-(2-クロロベンジル)-2-メチルー6-(8-キノリンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾールナトリウム塩(268)の合成>実施例141の方法に従い、6-カルポキシー1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0450g)、N,N'-カルポニルジイミダゾール(0485g)、8-キノリンスルホンアミド(0.625g)、ジアザビシクロウンデセン(0.457g)から1-(2-クロロベンジル)-2-メチルー6-(8-キノリンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾールナトリウム塩(268)(0.400g)を得た。[化合物(268)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ): 2.42(3H, s), 5.48(2H, s), 6.32(1H, d, J=7.7Hz), 7. 17(1H, t, J=7.5Hz), 7.30(1H, t, J=7.7Hz), 7.42(1H, d, J=8.4Hz), 7.48(1H, dd, J=4.2 及び 8.2Hz), 7.53(1H, d, J=8.0Hz), 7.64(1H, t, J=7.7Hz), 7.79 (1H, d, J=8.5Hz), 7.88(1H, s), 8.04(1H, d, J=8.1Hz), 8.33-8.37(2H, m), 8.85(1H, dd)。

IR(KBr): 1594cm<sup>-1</sup>.

Mass(FAB): m/e 513(M+1).

mp:348-352°C(分解を伴う)。

<実施例 207; 6-(4-t-プチルペンゼンスルホニルカルバモイル) <math>-1-(2-クロロペンジル) -2-メチルペンズイミダゾールナトリウム塩(269)の合成>

実施例 141 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル) <math>-2-メチルベンズイミダゾール(0.450g)、N、N'-カルボニルジイミダゾール(<math>0.486g)、2-t-ペンゼンスルホンアミド(<math>0.640g)、ジアザビシクロウンデセン(0.657g)から6-(4-t-ブチルベンゼンスルホニルカルパモイル)<math>-1-(2-1)

-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾールナトリウム塩(269) (0.280g) を得た。

[化合物(269)の物性]

'H-NME(DMSO-d6,  $\delta$ ) 1.25(9H, s), 2.46(3H, s), 5.51(2H, s), 6.37(1H, d, J=7.7Hz), 7.18(1H, t), 7.31(1H, t), 7.34(2H, d, J=8.4Hz), 7.44(1H, d, J=8.4Hz), 7.54(1H, d, J=8.0Hz), 7.69(2H, d, J=8.5Hz), 7.78-7.82(2H, m).

IR(KBr): 1596cm<sup>-1</sup>.

Mass(FAB): m/e 518(M+1).

mp: 359.5-362°C.

く実施例208;6-ベンゼンスルホニルカルバモイルー2-メチルー1- [4-(トリフルオロメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール (270) の合成>

製造例32の方法に従い、N-ベンゼンスルホニルー4ーアセチルアミノー3ーアミノベンズアミド (0.50g) と臭化 4- (トリフルオロメチル) ベンジル (0.418g) から、N-ベンゼンスルホニルー4ーアセチルアミノー3ー [4- (トリフルオロメチル) ベンジルアミノ] ベンズアミド (0.30g) の粗精製物を得た。これをメタノールに溶かし、放置すると結晶が析出した。結晶を減別、乾燥することにより6-ベンゼンスルホニルカルバモイルー2ーメチルー1- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール (270) (0.160g) を得た。

[化合物(270)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.51(3H, s), 5.66(2H, s), 7.28(2H, d, J=8.1Hz), 7. 59-7.65(3H, m), 7.67-7.75(4H, m), 7.99(2H, d, J=7.5Hz), 8.14(1H, d, J=1.0Hz), 12.43(1H, s).

IR(KBr): 1618, 1550cm<sup>-1</sup>.

mp: 278.5−280.0°C。

2-ベンジルー6-エトキシカルポニルー1-メチルベンズイミダゾール (0.340g) のエタノール (4ml) 溶液に5%水酸化ナトリウム水溶液 (2.8g) を加え、1.5時間加熱還流した。1N-塩酸で酸性にし、減圧下濃縮した。残渣にエタノールを加え有機物を抽出し、エタノールを減圧留去することにより、2-ベンジルー6-カルポキシー1-メチルベンズイミダゾール塩酸塩 (271) (0.300g) を得た

[化合物(271)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 4.00(3H, s), 4.62(2H, s), 7.33(1H, m), 7.35-7.45(4 H, m), 7.83(1H, d, J=8.4Hz), 8.06(1H, d, J=8.4Hz), 8.42(1H, s), 13.3(1H, br s).

<実施例210:5-ペンゼンスルホニルカルバモイルー2ーメチルペンズイミダゾール(272)の合成>

N-ベンゼンスルホニルー4ーアセチルアミノー3ーアミノベンズアミド (0.500 g)、35%塩酸 (3.9g)、メタノール (15ml)及び水 (12ml)の混合物を60℃で1時間撹拌した。炭酸水素カリウム水溶液で中和して析出した結晶を濾別、乾燥することにより、5ーベンゼンスルホニルカルバモイルー2ーメチルベンズイミダゾール (272) (0.404g)を得た。

[化合物(272)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, る): 2.79(3H, s), 7.64-7.68(2H, m), 7.72-7.76(1H, m), 7.81(1H, d, J=8.7Hz), 7.94(1H, dd, J=1.6 及び 8.7Hz), 8.02-8.05(2H, m), 8.30(1H, s)。

IR(KBr): 1701cm<sup>-1</sup>.

mp: 223.0-227.5°C.

<製造例45;3-メトキシアセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチルの製造

製造例12の方法に従い、3-アミノー4-二トロ安息香酸エチル(15.0g)、

塩化メトキシアセチル (15.0g) から3-メトキシアセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (18.7g) を得た。

#### 「化合物の物性」

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 1.42(3H, t, J=7.2Hz), 3.58(3H, s), 4.11(2H, s), 4.43 (2H, q, J=7.2Hz), 7.85(1H, dd, J=1.6 及び 8.7Hz), 8.27(1H, d, J=8.7Hz), 9.44(1H, d, J=1.6Hz), 11.15(1H, s)。

く実施例 2 1 1 ; 1- (ピフェニルー4-イルメチル) -6-エトキシカルポニル-2-メトキシメチルペンズイミダゾール (<math>2 7 3) の合成>

製造例 1 4 の方法に従い、3 ーメトキシアセチルアミノー4 ーニトロ安息香酸エチル (2.00g) と臭化4ーピフェニルメチル (2.98g) から3 ー [Nー (ピフェニルー4ーイルメチル) メトキシアセチルアミノ] ー4ーニトロ安息香酸エチルの粗精製物 (2.02g) を得た。続いて実施例 2 4 の方法に従い、1 ー (ピフェニルー4ーイルメチル) ー6ーエトキシカルボニルー2ーメトキシメチルベンズイミダゾール (2 7 3) の粗精製物 (1.44g) を得た。

実施例 5 3 の方法に従い、1-(ピフェニルー4-イルメチル)-6-エトキシカルボニルー2-メトキシメチルベンズイミダゾールの粗精製物 <math>(1.44g) から1-(ピフェニルー4-イルメチル)-6-カルボキシー2-メトキシメチルベンズイミダゾール <math>(274) (0.864g) を得た。

#### [化合物 (274)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, る): 3.35(3H, s), 4.77(2H, s), 5.68(2H, s), 7.25(2H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.4Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.61-7.66(4H, m), 7.74(1H, d, J=8.6Hz), 7.83(1H, dd, J=1.6 及び 8.5Hz), 8.08(1H, d, J=1.2 Hz), 12.83(1H, s)。

<実施例213;1- (ピフェニルー4ーイルメチル) -6- (1-プタンスルホ

ニルカルバモイル) -2-メトキシメチルベンズイミダゾール (2 7 5) の合成 >

実施例 9 8 の方法に従い、1-(ピフェニルー4ーイルメチル) -6-カルボキシー2ーメトキシメチルベンズイミダゾール(<math>0.400g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(<math>0.348g)、1-ブタンスルホンアミド(<math>0.294g)、ジアザピシクロウンデセン(0.327g)から1-(ピフェニルー4ーイルメチル)-6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2ーメトキシメチルベンズイミダゾール(<math>2.75)(0.429g)を得た。

[化合物(275)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, 6): 0.84(3H, t, J=7.4Hz), 1.35-1.42(2H, m), 1.62-1.70(2H, m), 3.33(3H, s), 3.51(2H, t, J=7.6Hz), 4.74(2H, s), 5.65(2H, s), 7.2 6(2H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.3Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.62-7.67(4H, m), 7.78(1H, d, J=8.6Hz), 7.84(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.24(1H, d, J=1.5Hz), 12.01(1H, s)。

IR(KBr): 1684cm<sup>-1</sup>.

mp: 176.0-178.5℃。

<実施例214; 1-(4-ベンジルオキシベンジル) -6-エトキシカルボニルー<math>2-メトキシメチルベンズイミダゾール(276)の合成>

製造例14の方法に従い、3-メトキシアセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (2.00g) と塩化4-ペンジルオキシペンジル (3.30g) から3- [N- (4-ペンジルオキシペンジル) メトキシアセチルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチルの粗精製物 (2.14g) を得た。続いて実施例24の方法に従い、1- (4-ペンジルオキシペンジル) -6-エトキシカルボニル-2-メトキシメチルペンズイミダゾール (276) の粗精製物 (1.66g) を得た。

〈実施例215;1-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-カルポキシー2-メトキシメチルベンズイミダゾール(277)の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、1-(4-ペンジルオキシベンジル)-6-ェトキシカルボニル-2-メトキシメチルベンズイミダゾールの粗精製物 <math>(3.75g) から1-(4-ペンジルオキシベンジル)-6-カルボキシ-2-メトキシメチルベンズイミダゾール <math>(2.77) (2.64g) を得た。

# [化合物(277)の物性]

 $^1$ H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 3.34(3H, s), 4.74(2H, s), 5.05(2H, s), 5.53(2H, s), 6.97(2H, d, J=8.7Hz), 7.15(2H, d, J=8.7Hz), 7.31(1H, t, J=7.2Hz), 7.41 (2H, d, J=7.2Hz), 7.71(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(1H, dd, J=1.5 及び 7.4Hz), 8.04(1H, d, J=1.1Hz), 12.81(1H, s)。

〈実施例216;1-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メトキシメチルベンズイミダゾール(278)の合成

実施例155の方法に従い、1-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-カルポキシー2-メトキシメチルベンズイミダゾール(<math>0.400g)、N、N ーカルボニルジイミダゾール(0.322g)、1-ブタンスルホンアミド(<math>0.272g)、ジアザビシクロウンデセン(0.302g)から1-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メトキシメチルベンズイミダゾール(<math>278)(0.321g)を得た。

#### [化合物(278)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, 6): 0.86(3H, t, J=7.4Hz), 1.37-1.44(2H, m),1.65-1.71(2 H, m), 3.32(3H, s), 3.52(2H, t, J=7.6Hz), 4.71(2H, s), 5.05(2H, s), 5.51 (2H, s), 6.98(2H, d, J=8.7Hz), 7.15(2H, d, J=8.3Hz), 7.31(1H, t, J=7.2Hz), 7.37(2H, t, J=7.2Hz), 7.41(2H, d, J=7.1Hz), 7.74(1H, d, J=8.5Hz), 7.8 2(1H, dd, J=1.5 及び 8.5Hz), 8.21(1H, s), 11.98(1H, s)。

IR(KBr): 1685cm<sup>-1</sup>.

mp: 72.0-74.0°C.

〈実施例217;1-(2,4-ジクロロベンジル) -6-エトキシカルポニルー 2-メトキシメチルベンズイミダゾール(279)の合成>

製造例 1 4 の方法に従い、3 - メトキシアセチルアミノー4 - 二トロ安息香酸エチル (2.00g) と塩化2,4 - ジクロロベンジル (2.08g) から3 - [N-(2,4-ジクロロベンジル) メトキシアセチルアミノ] - 4 - 二トロ安息香酸エチルの粗精製物を得た。続いて実施例 2 4 の方法に従い、1-(2,4-ジクロロベンジル) - 6 - エトキシカルボニルー2 - メトキシメチルベンズイミダゾール (2 7 9) の粗精製物 (3.15g) を得た。

く実施例 2 1 8 ; 6-カルポキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル) -2-メトキシメチルベンズイミダゾール(2 8 0)の合成>

実施例 5 3 の方法で1-(2, 4-ジクロロベンジル) <math>-6-エトキシカルポニル -2-メトキシメチルベンズイミダゾールの粗精製物 (3.15g) から6-カルポキシー1-(2, 4-ジクロロベンジル) -2-メトキシメチルベンズイミダゾール (280) (1.46g) を得た。

[化合物(280)の物性]

「H-NME(DMSO-d6, る): 3.23(3H, s), 4.70(2H, s), 5.68(2H, s), 6.54(1H, d, J=8.5Hz), 7.31(1H, dd, J=2.2 及び 8.5Hz), 7.73(1H, d, J=2.1Hz), 7.76(1H, d, J=8.5Hz), 7.86(1H, dd, J=1.5 及び 8.5Hz), 8.00(1H, d, J=1.1Hz), 12.85(1H, s)。

〈実施例219;6-(1ープタンスルホニルカルパモイル) -1-(2,4-ジ クロロペンジル) -2-メトキシメチルペンズイミダゾール(281)の合成〉 実施例98の方法に従い、6-カルポキシー1-(2,4-ジクロロペンジル) -2-メトキシメチルペンズイミダゾール(0.400g)、N,N'-カルポニルジイミダ ゾール(0.355g)、1-ブタンスルホンアミド(0.300g)、ジアザビシクロウン デセン(0.333g)から6-(1-ブタンスルホニルカルパモイル)-1-(2,4-ジクロロペンジル)-2-メトキシメチルペンズイミダゾール(281)(0.430 214

## g) を得た。

[化合物 (281) の物性]

"H-NMR(DMSO-d6, る): 0.85(3H, t, J=7.3Hz), 1.37-1.42(2H, m), 1.63-1.69(2H, m), 3.21(3H, s), 3.51(2H, t, J=7.6Hz), 4.68(2H, s), 5.65(2H, s), 6.46(1H, d, J=8.5Hz), 7.31(1H, dd, J=2.0 及び 8.4Hz), 7.75(1H, d, J=2.1Hz), 7.80(1H, d, J=8.5Hz), 7.86(1H, dd, J=1.7 及び 8.6Hz), 8.14(1H, d, J=1.2 Hz), 12.00(1H, s)。

IR(KBr): 1694cm-1.

mp: 168.5-170.5°C.

<実施例 2 2 0 ; 1- (2-クロロベンジル) -2-メチルー6- (1-プロパンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (2 8 2) の合成>

実施例 9 8 の方法に従い、6-カルボキシー1-(2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール(0.400g)、N, N-カルボニルジイミダゾール(0.431g)、1-プロパンスルホンアミド(0.328g)、ジアザビシクロウンデセン(0.404g)か61-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(1-プロパンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(2 8 2)(0.459g)を得た。

[化合物 (282) の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, る): 0.98(3H, t, J=7.4Hz), 1.67-1.75(2H, m), 2.50(3H, s), 3.49(2H, t, J=7.7Hz), 5.61(2H, s), 6.45(1H, d, J=7.0Hz), 7.24(1H, dt, J=0.8 及び 7.8Hz), 7.35(1H, dt, J=1.4 及び 7.4Hz), 7.63(1H, dd, J=0.9 及び 7.9Hz), 7.69(1H, d, J=8.5Hz), 7.81(1H, dd, J=1.6 及び 8.5Hz), 8.12(1H, d, J=1.6Hz), 11.90(1H, s)。

IR(KBr): 1676cm-1.

mp: 217.5-218.5°C.

<実施例 2 2 1; 6-エタンスルホニルカルバモイル-1-(2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (2 8 3) の合成>

実施例 9 8 の方法に従い、6-カルボキシー1-(2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール(0.400g)、N, N -カルボニルジイミダゾール(0.431g)、エタンスルホンアミド(0.290g)、ジアザビシクロウンデセン(0.404g)から6-エタンスルホニルカルバモイルー1-(2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール(2 8 3)(0.459g)を得た。

# [化合物(283)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ): 1.23(3H, t, J=7.3Hz), 2.50(3H, s), 3.50(2H, q, J=7.3Hz), 5.61(2H, s), 6.45(1H, d, J=6.7Hz), 7.24(1H, dt, J=0.9 及び 7.5Hz), 7.35(1H, dt, J=1.4 及び 7.5Hz), 7.58(1H, dd, J=1.0 及び 8.0Hz), 7.69(1H, d, J=8.5Hz), 7.81(1H, dd, J=1.6 及び 8.4Hz), 8.13(1H, d, J=1.5Hz), 11.86(1H, s)。

IR(KBr): 1673cm<sup>-1</sup>.

mp: 256.5−258.5°C。

<実施例222;6-(プロパンスルタム-1-イルカルボニル)-1-(2-クロロペンジル)-2-メチルペンズイミダゾール(284)の合成>

実施例 980 方法に従い、6-カルポキシ-1-(2-クロロベンジル) <math>-2-メ チルベンズイミダゾール(0.400g)、N, N -カルポニルジィミダゾール(<math>0.431g)、1-(3-クロロプロパン) スルホンアミド(0.420g)、ジアザビシクロウンデセン(0.404g)から6-(プロパンスルタム-1-イルカルポニル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(<math>284)(0.323g)を得た。

### [化合物(284)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.27-2.33(2H, m), 2.52(3H, s), 3.52(2H, t, J=7.0Hz), 3.87(2H, t, J=6.6Hz), 5.59(2H, s), 6.57(1H, d, J=7.7Hz), 7.23(1H, t, J=7.6Hz), 7.34(1H, t, J=6.4Hz), 7.53-7.58(2H, m), 7.67(1H, d, J=8.4Hz), 7.79(1H, d, J=1.1Hz),

IR(KBr): 1648cm<sup>-1</sup>.

mp: 165.5-166.6°C .

<実施例223;6-ペンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-シクロプロピルペンズイミダゾールカリウム塩(285)の合成>

実施例170の方法に従い、Nーベンゼンスルホニルー4ーアミノー3ー(ピフェニルー4ーイルメチルアミノ)ベンズアミド(0.400g)と塩化シクロプロパンカルボニル(0.101g)からNーベンゼンスルホニルー3ー(ピフェニルー4ーイルメチルアミノ)ー4ーシクロプロパンカルボニルアミノベンズアミドを経由して、6ーベンゼンスルホニルカルパモイルー1ー(ピフェニルー4ーイルメチル)ー2ーシクロプロピルベンズイミダゾールカリウム塩(285)(0.196g)を得た。

[化合物(285)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ):1.00-1.15(4H, m), 2.23-2.31(1H, m), 5.66(2H, s), 7.2 1(2H, m, J=9.1Hz), 7.32-7.45(7H, m), 7.59-7.63(4H, m), 7.78-7.83(3H, m), 7.97(1H, s)  $\circ$ 

IR(Nujol): 1540cm<sup>-1</sup>

Mass(FAB) : m/e 546(M+1).

mp: 220.8-224.8°C.

<実施例224;1-(2-クロロベンジル) -2-メチル-6-(1-ベンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (286) の合成>

実施例 9 8 の方法に従い、6 ーカルボキシー1 ー(2 ークロロベンジル) -2 ーメ チルベンズイミダゾール(0.400g)、N, N ーカルボニルジイミダゾール(0.431 g)、1 ーベンタンスルホンアミド(0.402g)、ジアザビシクロウンデセン(0.40 4g) から1 ー(2 ークロロベンジル) -2 ーメチルー6 ー(1 ーベンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(2 8 6)(0.491g)を得た。

[化合物(286)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, る): 0.81(3H, t, J=7.2Hz), 1.23-1.28(2H, m), 1.32-1.37(2H, m), 1.65-1.69(2H, m), 3.50(2H, t, J=7.8Hz), 5.61(2H, s), 6.45(1H, d, J=7.5Hz), 7.24(1H, t, J=7.6Hz), 7.35(1H, t, J=7.5Hz), 7.57(1H, d, J=7.9Hz), 7.69(1H, d, J=8.5Hz), 7.81(1H, dd, J=1.7 及び 8.4Hz), 8.12(1H, d, J=1.2Hz), 12.25(1H, s)。

IR(KBr): 1684cm<sup>-1</sup>.

mp: 173.3-179.8°C.

〈実施例225;1-(2-クロロベンジル)-2-メチルー6-[(3-メチルプタン)スルホニルカルバモイル]ベンズイミダゾール(287)の合成>

実施例 9 8 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.300g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.323g)、1-(3-メチル) ブタンスルホンアミド(0.302g)、ジアザビシクロウンデセン(0.303g)から1-(2-クロロベンジル) -2-メチル-6-[(3-メチルブタン) スルホニルカルバモイル] ベンズイミダゾール(287)(0.284g)を得た。

# [化合物(287)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, る): 0.84(6H, d, J=6.5Hz), 1.52-1.59(2H, m), 1.61-1.7 0(1H, m), 3.44(2H, t, J=7.9Hz), 5.60(2H, s), 6.45(1H, d, J=7.8Hz), 7.24(1H, t, J=7.6Hz), 7.35(1H, t, J=7.4Hz), 7.57(1H, d, J=7.9Hz), 7.66(1H, d, J=8.5Hz), 7.81(1H, dd, J=1.6 及び 8.6Hz), 8.09(1H, s), 11.87(1H, s)。 IR(KBr): 1682cm<sup>-1</sup>。

mp: 201.0-204.1°C.

実施例 9 8 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.300g)、N、N -カルボニルジイミダゾール(0.323g)、1-ヘキサンスルホンアミド(0.335g)、ジアザビシクロウンデセン(0.303g)から1-(2-

クロロベンジル)  $-6-(1-\alpha+サンスルホニルカルパモイル) <math>-2-メチルペンズィミダゾール(288)(0.379g)$ を得た。

[化合物(288)の物性]

「H-NMR(DMSO-d6, る): 0.81(3H, t, J=7.0Hz), 1.18-1.28(4H, m), 1.32-1.41(2H, m), 1.63-1.71(2H, m), 2.53(3H, s), 3.50(2H, t, J=7.7Hz), 5.64(2H, s), 6.51(1H, d, J=7.7Hz), 7.25(1H, dt, J=1.2 及び 7.8Hz), 7.36(1H, dt, J=1.4 及び 7.7Hz), 7.58(1H, dd, J=1.0 及び 8.0Hz), 7.72(1H, d, J=8.5Hz), 7.84(1H, dd, J=1.6 及び 8.5Hz), 8.15(1H, d, J=1.3Hz), 11.87(1H, s)。 IR(KBr): 1682cm<sup>-1</sup>。

mp: 141.2-143.5°C.

<実施例227;6-t-プトキシカルポニルアミノー1-(2-クロロベンジル) <math>-2-メチルベンズイミダゾール(289)の合成>

実施例 180方法に従い、6-カルポキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(1.01g)、ジフェニルフォスフォリルアジド(1ml)、ジイソプロピルエチルアミン(1ml)及びt-プチルアルコール(25ml)から6-t -プトキシカルボニルアミノ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(289)(0.760g)を得た。

# [化合物 (289) の物性]

"H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 1.49(9H, s), 2.47(3H, s), 5.37(2H, s), 6.41(1H, d, J=7.5Hz), 6.55(1H, br s), 6.93(1H, dd, J=1.9 及び 8.6Hz), 7.08(1H, t, J=7.5Hz), 7.22(1H, t), 7.44(1H, d, J=8.0Hz), 7.62(2H, d, J=8.6Hz)。

<実施例228;6ーアミノー1-(2ークロロペンジル) -2-メチルペンズイミダゾール (290) の合成>

実施例 2 2 の方法に従い、6-t-プトキシカルポニルアミノー<math>1-(2-クロロペンジル) -2-メチルペンズイミダゾール (0.760g) から<math>6-アミノー1-(2-クロロペンジル) -2-メチルペンズイミダゾール (290) (0.420g) を得た

# [化合物(290)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.37(3H, s), 4.83(2H, br s), 5.32(2H, s), 6.33(1H, d, J=1.9Hz), 6.42(1H, d, J=7.7Hz), 6.46(1H, dd, J=1.9 及び 8.5Hz), 7.19 -7.24(2H, m), 7.31(1H, t), 7.53(1H, d, J=7.9Hz)。

実施例 20の方法に従い、6-アミノ-1-(2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール <math>(0.300g)、塩化1-プタンスルホニル (0.216g)、トリエチルアミン (0.130g) から6-(1-プタンスルホニルアミノ) -1-(2-クロロベンジル) <math>-2-メチルベンズイミダゾール (291) (0.230g) を得た。

# [化合物(291)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.74(3H, m), 1.23(2H, m), 1.55(2H, m), 2.50(3H, s), 2.89(2H, m), 5.47(2H, s), 6.58(1H, d, J=7.4Hz) 7.02(1H, d, J=8.5Hz), 7.10(1H, s), 7.23(1H, t), 7.33(1H, t), 7.52(2H, m), 9.55(1H, s), IR(KBr): 1629cm<sup>-1</sup>.

mp : 149.5−151.0℃.

<製造例46;2-[N-(2,4-ジクロロベンジル)アセチルアミノ]-3-ニトロ安息香酸メチルの製造>

製造例 1 4の方法に従い、2-アセチルアミノ-3-二トロ安息香酸メチル (1.00g) と塩化2, 4-ジクロロベンジル (0.985g) から2- [N-(2, 4-ジクロロベンジル) アセチルアミノ] -3-二トロ安息香酸メチル (0.250g) を得た。

# [化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.99(3H, s), 3.71(3H, s), 4.85(1H, d, J=4.5Hz), 4.98 (1H, d, J=4.5Hz), 7.17-7.22(2H, m), 7.46(1H, d, J=7.9Hz), 7.63(1H, t, J=7.9Hz), 7.98(1H, d, J=8.0Hz), 8.09(1H, d, J=7.9Hz).

<実施例230;1-(2,4-ジクロロベンジル)-7-エトキシカルポニルー 2-メチルベンズィミダゾール(292)の合成>

実施例 2 4 の方法に従い、2- [N-(2, 4-ジクロロベンジル) アセチルアミノ] -3-ニトロ安息香酸メチル(6.50g) から1-(2, 4-ジクロロベンジル) -7-エトキシカルボニルー2-メチルベンズイミダゾール(2 9 2)(5.15g)を得た。

[化合物(292)の物性]

'H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 2.53(3H, s), 3.70(3H, s), 5.72(2H, s), 6.26(1H, d, J=8.4Hz), 7.04(1H, dd, J=2.0 及び 8.4Hz), 7.28(1H, t, J=7.9Hz), 7.45(1H, d, J=2.0Hz), 7.75(1H, d, J=7.8Hz), 7.93(1H, d, J=7.9Hz)。

<実施例231;7-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(293)の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、1-(2,4-ジクロロベンジル)-7-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール(2.00g)から<math>7-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(293)(1.76g)を得た。

「化合物(293)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6, δ): 2.49(3H, s), 5.81(2H, s), 6.09(1H, d, J=8.4Hz), 7. 21-7.28(2H, m), 7.62(1H, d, J=7.8Hz), 7.67(1H, d, J=2.2Hz), 7.83(1H, d, J=8.0Hz), 13.04(1H, br s).

実施例 9 8 の方法に従い、7-カルボキシー1-(2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチルベンズイミダゾール(0.463g)、N, N-カルボニルジイミダゾール(0.448g)、1-ブタンスルホンアミド(0.379g)、ジアザビシクロウンデセン(0.421g)から7-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2, 4-ジクロロベ

ンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (294) (0.325g) を得た。 [化合物 (294) の物性]

 $^{1}$ H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.84(3H, t, J=7.3Hz), 1.33(2H, m), 1.44(2H, m), 2.53(3H, s), 3.16(2H, m), 5.64(2H, s), 6.03(1H, d, J=8.4Hz), 7.25(1H, dd, J=2.1 及び 8.4Hz), 7.30(1H, t, J=7.8Hz), 7.44(1H, d, J=7.4Hz), 7.68(1H, d, J=2.1Hz), 7.87(1H, d, J=7.8Hz), 12.18(1H, br s)。

IR(KBr): 1690cm<sup>-1</sup>.

mp: 98.5-102.0°C.

実施例 149の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル) <math>-2-メチルペンズイミダゾール(0.400g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(<math>0.431g)、1-[3-(トリメチルシリル)プロバン] スルホンアミド(<math>0.520g)、ジアザビシクロウンデセン(0.404g)から1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-[1-[3-(トリメチルシリル)プロバン] スルホニルカルバモイル] ベンズイミダゾール(<math>295)(0.604g)を得た。

[化合物(295)の物性]

「H-NMR(DMSO-d6, る): -0.06(9H, s), 0.61(2H, t, J=8.6Hz), 1.66-1.73(2H, m), 2.50(3H, s), 3.51(2H, t, J=7.7Hz), 5.61(2H, s), 6.46(1H, d, J=7.8Hz), 7.24(1H, t, J=7.6Hz), 7.35(1H, t, J=7.6Hz), 7.57(1H, dd, J=7.9 及び 0.9Hz), 7.70(1H, d, J=8.5Hz), 7.81(1H, dd, J=1.5 及び 8.5Hz), 8.12(1H, d, J=1.4Hz), 11.98(1H, s)。

IR(KBr): 1688cm<sup>-1</sup>.

mp: 197.0-203.9℃.

く実施例234;4-エトキシカルポニルー2-メチルベンズイミダゾール(2

# 96)の合成>

2ーアセチルアミノー3ーニトロ安息香酸メチル (8.03g)、還元鉄 (18.8g)、 酢酸 (20ml)、エタノール (40ml) の混合物を18時間加熱還流した。溶媒を濃縮 した後、残渣にクロロホルムと10%塩酸を加え、抽出した。水層に飽和炭酸水素 ナトリウム水溶液を加え、塩基性にした後、クロロホルム抽出した。クロロホル ムを減圧留去することにより、4ーエトキシカルボニルー2ーメチルベンズイミダ ゾール (296) (1.61g)を得た。

[化合物 (296) の物性]

'H-NMR(CDCl<sub>s</sub>, δ): 1.43(3H, t), 2.66(3H, s), 4.45(2H, q), 7.24-7.28(1H, m), 7.84-7.89(2H, m), 10.26(1H, br s).

<実施例235;1-(2,4-ジクロロベンジル)-4-エトキシカルポニルー 2-メチルベンズイミダゾール(297)の合成>

4-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (1.61g)、塩化2,4 -ジクロロベンジル (3.08g)、ヨウ化カリウム (1.51g)、炭酸カリウム (1.05 g)、N,N-ジメチルホルムアミド (4ml) の混合物を80℃で16時間撹拌した。クロロホルムと水を加え、抽出した。クロロホルム層を水洗、乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル=2/8 )で精製することにより、1-(2,4-ジクロロベンジル)-4-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (297) (0.730g)を得た。

### 『化合物(297)の物性』

'H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 1.47(3H, t, J=7.1Hz), 2.63(3H, s), 4.52(2H, q, J=7.1 Hz), 5.39(2H, s), 6.30(1H, d, J=8.4Hz), 7.06(1H, dd, J=2.1 及び 8.4Hz), 7.25(1H, t, J=7.9Hz), 7.32(1H, dd, J=1.0 及び 7.9Hz), 7.48(1H, d, J=2.0Hz), 7.93(1H, dd, J=1.0 及び 7.7Hz)。

<実施例236;4-カルポキシ-1-(2,4-ジクロロペンジル)-2-メチルペンズイミダゾール(298)の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、1-(2,4-ジクロロベンジル)-4-エトキシカル ボニルー<math>2-メチルベンズィミダゾール (0.730g) から4-カルボキシー1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (298) (0.575g) を 得た。

[化合物(298)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, る): 2.65(3H, s), 5.67(2H, s), 6.73(1H, d, J=8.3Hz), 7.33(1H, dd, J=2.2 及び 8.4Hz), 7.39(1H, t, J=7.9Hz), 7.74(1H, d, J=2.2Hz), 7.76(1H, d, J=8.2Hz), 7.85(1H, d, J=7.5Hz)。

<実施例 2 3 7 ; 4- (1- Tタンスルホニルカルバモイル) -1- (2, 4- ジクロロベンジル) -2- メチルベンズイミダゾール (2 9 9) の合成>

実施例 9 8 の方法に従い、4-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.350g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.339g)、<math>1-プタンスルホンアミド(0.287g)、ジアザビシクロウンデセン(0.318g)から<math>4-(1-プタンスルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(299)(0.275g)を得た。

[化合物(299)の物性]

1H-NME(DMSO-d6, る): 0.86(3H, t, J=7.3Hz), 1.42(2H, m), 1.73(2H, m), 2.61(3H, s), 3.61(2H, m), 5.65(2H, s), 6.67(1H, d, J=8.4Hz), 7.32(1H, dd, J=2.1 及び 8.4Hz), 7.39(1H, t, J=7.9Hz), 7.73(1H, d, J=2.1Hz), 7.78(1H, d, J=8.0Hz), 7.91(1H, d, J=7.7Hz), 12.66(1H, br s)。

 $IR(KBr) : 1699cm^{-1}$ .

mp: 180.7-183.6°C.

製造例 14の方法に従い、3-アセチルアミノー4-ニトロ安息香酸エチル(2.00g)と塩化4-ペンジルオキシペンジル(3.69g)から3-[N-(4-ペンジルオ

キシベンジル) アセチルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチルの粗精製物を得た。続いて実施例24の方法で1-(4-ベンジルオキシベンジル) -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール(300)の粗精製物(4.09g)を得た。

<実施例239;1-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-カルポキシー2-メチルベンズイミダゾール(301)の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、1-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-エトキシカルボニルー<math>2-メチルベンズイミダゾール(4.09g)か51-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-カルボキシー<math>2-メチルベンズイミダゾール(3 0 1)(1.13 g)を得た。

[化合物 (301) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6, δ): 2.57(3H, s), 5.05(2H, s), 5.48(2H, s), 6.97(2H, d, J=8.6Hz), 7.08(2H, d, J=8.5Hz), 7.28-7.43(5H, m), 7.60(1H, d, J=8.3Hz), 7.78(1H, d, J=7.5Hz), 8.07(1H, s), 12.72(1H, s).

実施例 149 の方法に従い、6-カルポキシー1-(4-ベンジルオキシベンジル) <math>-2-メチルベンズイミダゾール(0.300g)、N, N'-カルポニルジイミダゾール(<math>0.242g)、1-ブタンスルホンアミド(0.204g)、ジアザビシクロウンデセン(0.227g)から1-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール(302)(0.206g)を得た。

# [化合物 (302) の物性]

"H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.87(3H, t, J=7.3Hz), 1.38-1.43(2H, m), 1.64-1.71(2H, m), 2.54(3H, s), 3.49(2H, t, J=6.8Hz), 5.05(2H, s), 5.45(2H, s), 6.9 8(2H, d, J=8.7Hz), 7.10(2H, d, J=8.7Hz), 7.31(1H, t, J=7.2Hz), 7.37(2H,

t, J=7.2Hz), 7.41(2H, d, J=7.3Hz), 7.62(1H, d, J=8.5Hz), 7.79(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.23(1H, s), 11.93(1H, s)。

IR(KBr): 1684cm<sup>-1</sup>.

mp: 132.4-137.7°C.

<実施例 2 4 1; 6-エトキシカルポニル-1-[(2 ーシアノビフェニル-4-イル) メチル] -2-メチルベンズイミダゾール (3 0 3) の合成>

製造例 1 4 の方法に従い、3-アセチルアミノー4-二トロ安息香酸エチル(1.00g)と4'-プロモメチル-2-シアノピフェニル(1.30g)から3-[N-[(2'-シアノピフェニルー4ーイル)メチル]アセチルアミノ]ー4-二トロ安息香酸エチルの粗精製物 (0.750g)を得た。続いて、実施例 2 4 の方法に従い、6-エトキシカルボニルー1-[(2'-シアノピフェニルー4ーイル)メチル]-2-メチルベンズイミダゾール(3 0 3)(0.410g)を得た。

[化合物 (303) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 1.40(3H, t), 2.63(3H, s), 4.39(2H, q), 5.46(2H, s), 7.17(2H, d), 7.40-7.66(5H, m), 7.73-7.78(2H, m), 8.00(1H, dd, J=1.5 及び8.5Hz), 8.05(1H, d, J=1.2Hz)。

<実施例 2 4 2 ; 6-カルボキシー1- [ (2'-シアノビフェニルー4-イル) メチル] -2-メチルペンズイミダゾール (3 0 4) の合成>

実施例 5 3の方法に従い、6-エトキシカルボニルー1-[(2'-シアノビフェニルー4ーイル) メチル] <math>-2-メチルベンズイミダゾール (0.410g) から<math>6-カルボキシー1-[(2'-シアノビフェニルー4-イル) メチル] <math>-2-メチルベンズイミダゾール (304) (0.190g) を得た。

[化合物(304)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.59(3H, s), 5.67(2H, s), 7.24(2H, d, J=8.1Hz), 7. 53-7.64(5H, m), 7.75(1H, t, J=7.7Hz), 7.80(1H, d), 7.92(1H, d, J=7.7Hz), 8.12(1H, s), 12.74(1H, br s).

[化合物 (305) の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, る): 0.83(3H, t, J=7.4Hz), 1.34(2H, m), 1.60(2H, m), 2. 56(3H, s), 3.27(2H, m), 5.62(2H, s), 7.23(2H, d, J=8.2Hz), 7.53-7.57(4H, m), 7.60(1H, d, J=7.8Hz), 7.75(1H, dt, J=1.0 及び 7.8Hz), 7.83(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 7.92(1H, d), 8.13(1H, s), 11.92(1H, br s)。
IR(KBr): 2223cm<sup>-1</sup>。

mp: 115-118°C.

<製造例47;2-フルオロー4'ーメチルピフェニルの製造>

窒素雰囲気下で-78℃に冷却したテトラヒドロフラン (30ml) に、1.6M-n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (30ml) 、続いて4-ブロモトルエン (8.33g) のテトラヒドロフラン (30ml) 溶液を加えた後、-78℃で1時間撹拌した。減圧下で加熱溶融して脱水した塩化亜鉛 (6.64g) のテトラヒドロフラン (30ml) 溶液を-78℃で加え、室温で1時間撹拌した。この溶液を、2-フルオロイオドベンゼン (7.22g) 及びテトラキス (トリフェニルフォスフィン) バラジウム (0) (0.52g) のテトラヒドロフラン (30ml) 溶液に室温で加え、一昼夜撹拌した。反応液を酢酸エチル (300ml) で希釈し、10%塩酸を加え抽出した。有機層を飽和食塩水

洗、乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液:  $\land$ キサン) で精製することにより、油状の2ーフルオロー4'ーメチルピフェニル (6.05g) を得た。

# [化合物の物性]

「H-NME(CDC13,  $\delta$ ): 2.39(3H, s), 7.10-7.30(5H, m), 7.39-7.49(3H, m)。 <製造例48; 2ーフルオロー4'ープロモメチルピフェニルの製造> 2ーフルオロー4'ーメチルピフェニル (8.70g)、Nープロモスクシンイミド (8.32g)、2, 2'ーアゾピスイソプチロニトリル (0.10g)、四塩化炭素 (150ml) の混合物を5時間、加熱環流した。反応液を水洗し、有機層を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液:ヘキサン/酢酸エチル=9/1) で精製することにより、2ーフルオロー4'ープロモメチルピフェニルの粗精製物を得た。さらにヘキサンで結晶化させることにより2ーフルオロー4'ープロモメチルピフェニル (4.93g) を得た。

# [化合物の物性]

'H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 4.55(2H, s), 7.13-7.23(2H, m), 7.33(1H, m), 7.43(1H, m), 7.47(2H, d, J=8.1Hz), 7.54(2H, d, J=8.1Hz).

<製造例 49; 3-[N-[(2'-フルオロビフェニルー4ーイル) メチル] アセチルアミノ] <math>-4-ニトロ安息香酸エチルの製造>

製造例 14の方法に従い、3-アセチルアミノー4-ニトロ安息香酸エチル(1.54g)と2-フルオロー4'-プロモメチルピフェニル(2.26g)から3- [N-[( $2^3$  '-フルオロピフェニルー4-イル)メチル]アセチルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル(1.90g)を得た。

### [化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 1.33(3H, t, J=7.1Hz), 1.92(3H, s), 4.36(2H, m), 4.44 (1H, d, J=4.4Hz), 5.32(1H, d, J=4.4Hz), 7.13(1H, m), 7.18-7.22(3H, m), 7.31(1H, m), 7.40(1H, dt, J=1.6 及び 7.7Hz), 7.44(2H, d), 7.67(1H, d, J=1.6 及び 7.7Hz), 7.44(2H, d), 7.44(2H, d), 7.44(4Hz), 7.44(4

.6Hz), 7.94(1H, d, J=8.4Hz), 8.15(1H, dd, J=1.8 及び 8.4Hz)。

実施例 24の方法に従い、3-[N-[(2'-7)]] (1.90g) から6-xトキメチル] アセチルアミノ] -4-xトロ安息香酸エチル (1.90g) から6-xトキシカルボニル-1-[(2'-7)] (2.7) (2.7) (2.7) (2.7) (3.0 6) (1.53g) を得た。

[化合物(306)の物性]

'H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 2.62(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1 Hz), 5.43(2H, s), 7.10-7.17(3H, m), 7.19(1H, dt, J=1.0 及び 7.5Hz), 7.31(1H, m), 7.38(1H, dt, J=1.8 及び 7.8Hz), 7.50(2H, dd), 7.74(1H, d, J=8.5 Hz), 8.00(1H, dd, J=1.4 及び 8.4Hz), 8.06(1H, s)。

<実施例 245; 6-カルポキシー1-[(2'-フルオロピフェニルー4-イル) メチル] <math>-2-メチルペンズイミダゾール(307) の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、6-エトキシカルポニルー1- [ (2'-7)ルオロピフェニルー4-イル)メチル] -2-メチルベンズイミダゾール (1.50g) から6-カルポキシー1- [ (2'-7)ルオロピフェニルー4-イル)メチル] -2-メチルベンズイミダゾール (307) (1.24g) を得た。

[化合物(307)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, る): 2.59(3H, s), 5.63(2H, s), 7.19(2H, d, J=8.1Hz), 7.24-7.31(2H, m), 7.39(1H, m), 7.46-7.53(3H, m), 7.62(1H, d, J=8.4Hz), 7.80(1H, dd, J=1.3 及び 8.4Hz), 8.10(1H, s)。

<実施例  $2 \ 4 \ 6 \ ; 6-(1-x タンスルホニルカルバモイル) -1-[(2'-7) ルオロピフェニルー4-イル) メチル] <math>-2-$ メチルベンズイミダゾール  $(3 \ 0 \ 8)$ の合成>

実施例98の方法に従い、6-カルボキシー1-[(2'-フルオロピフェニルー

4-4ル)メチル] -2-メチルペンズイミダゾール(0.455g)、N, N' -カルボニルジイミダゾール(0.409g)、1-ブタンスルホンアミド(0.346g)、ジアザビシクロウンデセン(0.384g)から6-(1-エタンスルホニルカルバモイル)-1- [(2'-フルオロピフェニル-4-イル)メチル] -2-メチルペンズイミダゾール(308)(0.340g)を得た。

[化合物 (308) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.84(3H, t, J=7.3Hz), 1.39(1H, m), 1.67(1H, m), 2. 57(3H, s), 3.51(1H, t), 5.60(2H, s), 7.21(2H, d, J=8.0Hz), 7.24-7.30(2H, m), 7.39(1H, m), 7.48(1H, t), 7.52(2H, d, J=8.0Hz), 7.66(1H, d, J=8.5Hz), 7.80(1H, d, J=8.5Hz), 8.25(1H, s), 11.93(1H, br s).

<製造例50;3-フルオロー4-メチルピフェニルの製造>

窒素雰囲気下で-78℃に冷却したテトラヒドロフラン (30ml) に、1.6M-n-ブチルリチウムへキサン溶液 (30ml) 続いて4-ブロモ-2-フルオロトルエン (9.21g) のテトラヒドロフラン (30ml) 溶液を加えた後、-78℃で1時間撹拌した。減圧下で加熱溶融して脱水した塩化亜鉛 (6.64g) のテトラヒドロフラン (30ml) 溶液を-78℃で加え、室温で1時間撹拌した。この溶液を、ヨードペンゼン (6.63g) 及びテトラキス (トリフェニルフォスフィン) バラジウム (0) (0.52g) のテトラヒドロフラン (30ml) 溶液に室温で加え、一昼夜撹拌した。反応液を酢酸エチル (300ml) で希釈し、10%塩酸を加え抽出した。有機層を飽和食塩水洗、乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液:ヘキサン)で精製することにより、油状の3-フルオロ-4-メチルピフェニル (6.00g) を得た。

### [化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.31(3H, d, J=1.8Hz), 7.20-7.28(3H, m), 7.34(1H, m), 7.43(2H, t), 7.55(2H, d).

<製造例51;4ープロモメチルー3ーフルオロビフェニルの製造>

3-フルオロー4-メチルピフェニル (6.00g) 、Nープロモスクシンイミド (5.73g)、2,2'-アゾピスイソプチロニトリル (0.075g) 及び四塩化炭素 (<math>120ml) の混合物を5時間、加熱環流した。反応液を水洗し、有機層を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: (120ml) な残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: (120ml) な残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: (120ml) を残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶解液: (120ml) を積率を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶解液: (120ml) を積率を設定して、(120ml) を積率を表して、(120ml) を表して、(120ml) を表して、(120ml)

# [化合物の物性]

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 4.57(2H, s), 7.30(1H, d, J=11.0Hz), 7.34-7.40(2H, m), 7.45(3H, m), 7.56(2H, d).

<製造例 52;3-[N-[(3-7)]] アセチルアミノ] -4-2 トロ安息香酸エチルの製造>

製造例 1 4 の方法に従い、3-アセチルアミノー4-ニトロ安息香酸エチル (1.54g) と3-フルオロー4-ブロモメチルピフェニル (2.26g) から3- [N-[(3-フルオロピフェニルー4-イル)メチル] アセチルアミノ] ー4-ニトロ安息香酸エチルの粗精製物を2.68g得た。

#### [化合物(309)の物性]

"H-NMR(CDC13, る): 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 2.65(3H, s), 4.39(2H, q, J=7.1 Hz), 5.46(2H, s), 6.79(1H, t, J=8.0Hz), 7.25(1H, m), 7.34-7.40(2H, m), 7.41-7.47(2H, m), 7.50-7.54(2H, m), 7.74(1H, d, J=8.5Hz), 7.99(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.07(1H, d, J=1.3Hz)。

実施例 5 3 の方法に従い、6-エトキシカルポニルー1- [(3-フルオロピフェニルー4-イル) メチル] -2-メチルペンズイミダゾール (1.34g) から6-カルポキシー1- [(3-フルオロピフェニルー4-イル) メチル] -2-メチルベンズイミダゾール (3 1 0) (1.15g) を得た。

[化合物(310)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.59(3H, s), 5.64(2H, s), 7.03(1H, t, J=8.0Hz), 7.37(1H, t, J=7.3Hz), 7.42-7.48(3H, m), 7.56-7.68(4H, m), 7.79(1H, dd, J=1.4 及び 8.4Hz), 8.11(1H, s), 12.7(1H, br s).

<実施例 249; 6-(1-プタンスルホニルカルバモイル) <math>-1-[(3-フルオロビフェニル-4-イル) メチル] <math>-2-メチルベンズイミダゾール (311)の合成>

[化合物(311)の物性]

'H-NME(DMSO-d6, る): 0.84(3H, t), 1.38(2H, m), 1.65(2H, m), 2.57(3H, s), 3.48(2H, m), 5.63(2H, s), 6.93(1H, t, J=8.1Hz), 7.37(1H, m), 7.42-7.47(3H, m), 7.60(1H, dd, J=1.7 及び 11.8Hz), 7.62-7.68(3H, m), 7.80(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.21(1H, d, J=1.3Hz), 11.90(1H, br s)。

IE(Nujol): 1681cm-1.

mp: 227-230°C.

〈実施例250;1-(2-クロロベンジル)-6-[(2-メトキシェタン) スルホニルカルバモイル]-2-メチルベンズイミダゾール(312)の合成〉 実施例98の方法に従い、1-(ピフェニルー4ーイルメチル)ー6ーカルポキシー2-エチルベンズイミダゾール(0.300g)、N, N'ーカルポニルジイミダゾール(0.272g)、(2-エトキシエタン)スルホンアミド(0.258g)、ジアザピシクロウンデセン(0.256g)から1-(2-クロロベンジル)ー6-[(2-メトキシエタン)スルホニルカルバモイル]-2-メチルベンズイミダゾール(312)(0.149g)を得た。

[化合物 (312) の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.87(3H, t, J=6.9Hz), 1.30(3H, t, J=8.0Hz), 2.89(2 H, q, J=7.6Hz), 3.25-3.35(2H, m), 3.63-3.74(2H, m), 5.59(2H, s), 7.17(2H, d, J=8.1Hz), 7.34(1H, t, J=7.0Hz), 7.44(2H, t, J=7.6Hz), 7.58-7.68(5H, m), 7.82(1H, d, J=8.4Hz), 8.23(1H, s), 11.88(1H, s).

mp : 78-81℃。

IR(Nujol): 1681cm<sup>-1</sup>.

<実施例 251; 1-(2, 4-ジクロロベンジル) <math>-2-メチル-6-(1-ベンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (313) の合成>

実施例 9 8の方法に従い、6-カルポキシー1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.300g)、N, N'ーカルポニルジイミダゾール (0.323g)、<math>1-ベンタンスルホンアミド (0.301g)、ジアザビシクロウンデセン (0.303g) から<math>1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-(1-ベンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (3 1 3) (0.196g) を得た。

[化合物(313)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, る): 0.81(3H, t, J=7.3Hz), 1.22-1.30(2H, m), 1.32-1.39(2H, m), 1.64-1.71(2H, m), 2.50(3H, s), 3.50(2H, t, J=7.8Hz), 5.59(2H, s), 6.45(1H, d, J=8.4Hz), 7.33(1H, dd, J=2.2 及び 8.5Hz), 7.69(1H, d, J=8.

5Hz), 7.76(1H, d, J=2.1Hz), 7.80(1H, dd, J=1.6 及び 8.5Hz), 8.10(1H, s), 11.89(1H, s)。

IR(Nujol): 1682cm<sup>-1</sup>

mp: 213.2-214.6°C.

実施例 9 8 の方法に従い、6-カルボキシー1-(ピフェニルー4ーイルメチル) -2-エチルベンズイミダゾール (0.300g)、N, N'-カルボニルジィミダゾール (0.272g)、1-[(3-メチルチオ)プロバン]スルホンアミド (0.285g)、ジアザピシクロウンデセン (0.256g)から<math>1-(ピフェニルー4-イルメチル)-2-エチルー6-[1-[3-(メチルチオ)プロバン]スルホニルカルバモイル]ベンズイミダゾール (3 1 4) (0.178g)を得た。

[化合物(314)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, る): 1.30(3H, t, J=7.5Hz), 1.91-1.99(2H, m), 1.97(3H, s), 2.58(2H, t, J=7.2Hz), 2.90(2H, q, J=7.6Hz), 3.55-3.61(2H, m), 5.60(2H, s), 7.18(2H, d, J=8.2Hz), 7.35(1H, t, J=7.3Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.66(4H, m), 7.69(1H, d, J=8.5Hz), 7.82(1H, dd, J=1.8 及び 8.5Hz), 8.24(1H, s), 11.98(1H, s)。

IE(Nujol): 1671cm-1.

mp: 89.9-91.2°C.

く実施例253; 1-(4-ピフェニルメチル)-2-エチル-6-(1-ベンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(315)の合成>

実施例 9 8 の方法に従い、6-カルボキシー1- (4-ビフェニルメチル) -2- エチルベンズイミダゾール (0.300g)、N, N-カルボニルジイミダゾール (0.272g)、1-ベンタンスルホンアミド (0.254g)、ジアザビシクロウンデセン (0.254g)

WO 97/24334 PCT/JP96/03858

256g) から1-(4-ピフェニルメチル)-2-エチルー6-(1-ペンタンスルホニルカルパモイル)ペンズイミダゾール(315)(0.258g)を得た。

[化合物 (315) の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.87(3H, t, J=7.2Hz), 1.22-1.39(4H, m), 1.30(3H, t, J=7.5Hz), 1.66-1.73(2H, m), 2.90(2H, q, J=7.4Hz), 3.51(2H, t, J=7.7Hz), 5.60(2H, s), 7.18(2H, d, J=8.2Hz), 7.34(1H, t, J=7.4Hz), 7.44(2H, t, J=7.6Hz), 7.60-7.67(4H, m), 7.71(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(1H, dd, J=1.6 及び8.4Hz), 8.27(1H, d, J=1.1Hz), 11.92(1H, s)。

IR(Nujol): 1682cm-1.

mp: 175.3-178.4°C.

<実施例254; 6-(1-プタンスルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-エチルベンズイミダゾール(316)の合成>

実施例98の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-エチルベンズイミダゾール(0.300g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.258g)、<math>1-プタンスルホンアミド(0.217g)、ジアザビシクロウンデセン(0.262g)から<math>6-(1-プタンスルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-エチルベンズイミダゾール(316)(0.253g)を得た。

[化合物 (316) の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, る): 0.85(3H, t, J=7.4Hz), 1.27(3H, t, J=7.4Hz), 1.35-1
.43(2H, m), 1.63-1.70(2H, m), 2.81(2H, q, J=7.4Hz), 3.51(2H, t, J=7.7Hz)
, 5.59(2H, s), 6.41(1H, d, J=8.4Hz), 7.32(1H, dd, J=2.0 及び 8.4Hz), 7.7
3(1H, d, J=8.4Hz), 7.76(1H, d, J=2.0Hz), 7.81(1H, dd, J=1.5 及び 8.5Hz), 8.12(1H, d, J=1.6Hz), 11.87(1H, s)。

IR(Nujol): 1694cm<sup>-1</sup>.

mp: 175.7-176.9°C

<実施例255; 1- (4-ピフェニルメチル) -2-エチル-6- [1- (3-

メチル) ブタンスルホニルカルパモイル] ベンズイミダゾール (317) の合成>

実施例98の方法に従い、1-(4-ビフェニルメチル)-6-カルボキシ-2-エチルベンズイミダゾール (0.300g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール (0.272g)、<math>1-(3-メチル) ブタンスルホンアミド (0.254g)、ジアザビシクロウンデセン (0.256g) から1-(4-ビフェニルメチル)-2-エチル-6-[1-(3-メチル) ブタンスルホニルカルバモイル] ベンズイミダゾール <math>(317) (0.273g) を得た。

[化合物(317)の物性]

"H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.85(6H, d, J=6.5Hz), 1.30(3H, t, J=7.4Hz), 1.55-1.62(2H, m), 1.63-1.70(1H, m), 2.90(2H, q, J=7.4Hz), 3.52(2H, t, J=7.9Hz), 5.61(2H, s), 7.19(2H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.4Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.61-7.66(4H, m), 7.71(1H, d, J=8.5Hz), 7.81(1H, dd, J=1.6 及び8.4Hz), 8.27(1H, s), 11.95(1H, s)。

IR(Nujol): 1682cm-1

mp: 102.8-104.5°C.

**<実施例256**; 1- (2, 4-ジクロロベンジル) -5-エトキシカルボニルー2-メチルベンズイミダゾール (318) の合成>

製造例14の方法に従い、4ーアセチルアミノー3ーニトロ安息香酸エチル (1.525g) と塩化2,4ージクロロベンジル (1.42g) から4ー [Nー(2,4ージクロロベンジル) アセチルアミノ] ー3ーニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例24の方法で1ー(2,4ージクロロベンジル)ー5ーエトキシカルボニルー2ーメチルベンズイミダゾール(318)(1.476g)に変換した

[化合物(318)の物性]

 $^{1}\text{H-NME}(\text{CDCl}_{3}, \delta)$ : 1.42(3H, t, J=7.1Hz), 2.57(3H, s), 4.41(2H, q, J=7.1

Hz), 5.38(2H, s), 6.35(1H, d, J=8.4Hz), 7.09(1H, dd, J=2.0 及び 8.4Hz), 7.16(1H, d, J=8.9Hz), 7.49(1H, d, J=2.0Hz), 7.96(1H, dd, J=1.5 及び 8.5Hz), 8.46(1H, s)。

<実施例257; 5-カルボキシー1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メ チルベンズイミダゾール(319)の合成>

実施例53の方法に従い、1-(2,4-ジクロロベンジル)-5-エトキシカルポニル-2-メチルベンズイミダゾール(1.465g)から5-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(319)(1.195g)を得た。

[化合物(319)の物性]

<sup>1</sup>H-NME(DMSO-d6, る): 2.48(3H, s), 5.56(2H, s), 6.53(1H, d, J=8.4Hz), 7.32(1H, dd, J=2.1 及び 8.4Hz), 7.44(1H, d, J=8.4Hz), 7.73(1H, d, J=2.2Hz), 7.78(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.15(1H, d, J=1.3Hz)。

<実施例 258; 5-(1-プタンスルホニルカルバモイル) <math>-1-(2,4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール(320) の合成>

実施例 9 8 の方法に従い、5-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.565g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.504g)、<math>1-プタンスルホンアミド(0.427g)、ジアザビシクロウンデセン(0.473g) から<math>5-(1-プタンスルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(320)(0.690g)を得た。

[化合物(320)の物性]

「H-NMR(DMSO-d6, る): 0.87(3H, t, J=7.3Hz), 1.41(2H, m), 1.68(2H, m), 2.49(3H, s), 3.52(2H, m), 5.58(2H, s), 6.53(1H, d, J=8.4Hz), 7.33(1H, dd, J=2.1 及び 8.4Hz), 7.50(1H, d, J=8.5Hz), 7.73(1H, d, J=2.1Hz), 7.78(1H, dd, J=1.5 及び 8.5Hz), 8.24(1H, s), 11.97(1H, br s)。

IR(Nujol): 1674cm<sup>-1</sup>.

mp: 135.4-139.2°C.

<実施例259; 1-(4-ピフェニルメチル)-5-エトキシカルポニル-2 -エチルベンズイミダゾール(321)の合成>

製造例 1 4 の方法に従い、4 ープロピオニルアミノー3 ーニトロ安息香酸エチル (1.50g) と4 ープロモメチルピフェニル (1.67g) から4 ー [Nー (4 ーピフェニルメチル) プロピオニルアミノ] ー3 ーニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例 2 4 の方法で1ー (4 ーピフェニルメチル) ー5 ーエトキシカルボニルー2 ーエチルペンズイミダゾール (3 2 1) (1.23g) に変換した。 [化合物 (3 2 1) の物性]

"H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 1.45(3H, t, J=7.6Hz), 2.90(2H, q, J=7.6Hz), 4.39(2H, q, J=7.1Hz), 5.40(2H, s), 7.09(2H, d, J=8.2Hz), 7.27(1H, d, J=8.8Hz), 7.34(1H, m), 7.42(2H, t), 7.55-7.51(4H, m), 7.97(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.52(1H, d, J=1.2Hz)。

<実施例260; 1-(4-ピフェニルメチル)-5-カルボキシー2-エチルペンズイミダゾール(322)の合成>

実施例 53の方法に従い、1-(4-ビフェニルメチル) -5-エトキシカルボニル-2-エチルベンズイミダゾール(<math>1.00g)から1-(4-ビフェニルメチル) -5-カルポキシ-2-エチルベンズイミダゾール(<math>322)(0.870g)を得た。 [化合物(322)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ): 1.30(3H, t, J=7.4Hz), 2.90(2H, q, J=7.4Hz), 5.57(2 H, s), 7.17(2H, d, J=8.3Hz), 7.33(1H, m), 7.42(2H, t), 7.63-7.57(5H, m), 7.81(1H, dd, J=1.6 及び 8.6Hz), 8.18(1H, d, J=1.3Hz), 12.67(1H, br s)。 <実施例 2 6 1; 1-(4-ピフェニルメチル) -5-(1-プタンスルホニルカルバモイル) -2-エチルベンズイミダゾール (3 2 3) の合成>

実施例 98 の方法に従い、1-(4-ビフェニルメチル)-5-カルポキシー2-エチルベンズィミダゾール(<math>0.400g)、N,N-カルポニルジィミダゾール(<math>0.3

64g)、1-プタンスルホンアミド(0.308g)、ジアザビシクロウンデセン(0.342g)か61-(4-ピフェニルメチル)-5-(1-プタンスルホニルカルバモイル)-2-エチルベンズィミダゾール(323)(0.305g)を得た。

[化合物(323)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, る): 0.86(3H, t, J=7.4Hz), 1.30(3H, t, J=7.5Hz), 1.41(2 H, m), 1.68(2H, m), 2.91(2H, q, J=7.4Hz), 3.52(2H, m), 5.59(2H, s), 7.16 (2H, d, J=8.2Hz), 7.34(1H, t, J=7.4Hz), 7.43(2H, t), 7.59-7.65(5H, m), 7.80(1H, dd, J=1.6 及び 8.6Hz), 8.24(1H, d, J=1.6Hz), 11.97(1H, br s)。 IR(Nujol): 1682cm-1。

mp: 142.9-144.4°C.

〈実施例262; 1-(4-ピフェニルメチル) -2-エチルー6-(2-メトキシエタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール(324)の合成〉 実施例98の方法に従い、ベンズイミダゾール(0.513g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.464g)、2-メトキシエタンスルホンアミド(0.420g)、ジアザビシクロウンデセン(0.438g)から1-(4-ピフェニルメチル)-2-エチルー6-(2-メトキシエタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(324)(0.487g)を得た。

『化合物 (324)の物性]

"H-NMR(DMSO-d6, る): 1.30(3H, t, J=7.5Hz), 2.90(2H, q, J=7.4Hz), 3.13(3 H, s), 3.70-3.77(4H, m), 5.60(2H, s) 7.18(2H, d, J=8.2Hz), 7.35(1H, t, J=7.1Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.67(4H, m), 7.70(1H, d, J=8.5Hz), 7.80(1H, dd, J=7.4 及び 1.3Hz), 8.25(1H, s), 11.97(1H, s)。

IR(Nujol): 1684cm<sup>-1</sup>.

mp : 94.6-97.2℃.

〈実施例263; 6-エトキシカルポニル-2-エチル-1- [4-(4-フルオロペンジルオキシ) ペンジル] ペンズイミダゾール (325) の合成>

4ープロピオニルアミノー3ーアミノ安息香酸エチル (0.534g)、炭酸カリウム (0.374g)、臭化4ー (4ーフルオロベンジルオキシ)ベンジル (0.800g)、酢酸エチル (5ml)、水 (3ml)の混合物を75℃で16時間撹拌した。有機層を濃縮して得られた残渣にエタノールと36%塩酸 (0.46g)を加え、加熱還流下で2時間撹拌した。炭酸カリウムを加えて中和した後、溶媒を減圧濃縮し、酢酸エチルと水を加えて抽出した。有機層を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製することにより、6ーエトキシカルポニルー2ーエチルー1ー [4ー(4ーフルオロベンジルオキシ)ベンジル]ベンズイミダゾール (3 2 5) (0.228g)を得た。

# [化合物(325)の物性]

'H-NME(CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 1.42(3H, t, J=7.5Hz), 2.86(2H, q, J=7.5Hz), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 4.97(2H, s), 5.32(2H, s), 6.88(2H, d, J=8.7Hz), 6.98(2H, d, J=8.7Hz), 7.05(2H, t, J=8.7Hz), 7.37(2H, m), 7.76(2H, d, J=8.4Hz), 7.98(1H, dd, J=1.5 及び 8.5Hz), 8.02(1H, s)。

<実施例264; 6-カルボキシ-2-エチル-1-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)ベンジル]ベンズイミダゾール(326)の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、6-エトキシカルボニルー2-エチルー1- [4- (4-フルオロベンジルオキシ)ベンジル] ベンズイミダゾール (0.225g) か6-カルボキシー2-エチルー1- [4- (4-フルオロベンジルオキシ)ベンジル] ベンズイミダゾール  $(3\ 2\ 6)$  (0.175g) を得た。

#### [化合物(326)の物性]

H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 1.28(3H, t, J=7.4Hz), 2.89(2H, q, J=7.4Hz), 5.01(2 H, s), 5.47(2H, s), 6.95(2H, d), 7.03(2H, d), 7.18(2H, t), 7.45(2H, m), 7.62(1H, d, J=8.4Hz), 7.77(1H, d, J=8.4Hz), 8.05(1H, s).

〈実施例265; 6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-エチルー 1-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)ベンジル]ベンズイミダゾールアンモ ニウム塩(327)の合成>

実施例 9 8 の方法に従い、6 ーカルポキシー2 ーエチルー1 ー  $\{4$  ー (4 ーフルオロペンジルオキシ)ペンジル 1 ペンズイミダゾール(0.171g)、1 N, 1 ーカルポニルジイミダゾール(0.137g)、1 クレスルホンアミド(1.116g)、ジアザビシクロウンデセン(1.129g)から油状の1 ープタンスルホニルカルバモイル)ー1 ーエチルー1 ー 1

[化合物(327)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.83(3H, t), 1.25(3H, t), 1.35(2H, m),1.61(2H, m), 2.84(2H, q), 3.27(2H, m), 5.01(2H, s), 5.42(2H, s), 6.95(2H, d, J=7.8Hz), 7.02(2H, d, J=7.8Hz), 7.17(2H, t), 7.44(2H, m), 7.57(1H, d, J=8.1Hz), 7.82(1H, d, J=8.1Hz), 8.12(1H, s).

IR(Nujol) : 1614cm<sup>-1</sup>

mp: 105-115°C.

〈実施例266; 1- [4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)ベンジル]ー6-エトキシカルボニル-2-エチルベンズイミダゾール(328)の合成〉 実施例263の方法に従い、4-プロピオニルアミノー3-アミノ安息香酸エチル(1.81g)と臭化4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)ベンジル(3.18g)から1-[4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)ベンジル]ー6-エトキシカルボニル-2-エチルベンズイミダゾール(328)(2.01g)を得た。

[化合物 (328) の物性]

 $^{1}H-NMR(CDCl_{3}, \delta): 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 1.42(3H, t, J=7.5Hz), 2.86(2H, q, J=7.5Hz), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 4.97(2H, s), 5.33(2H, s), 6.87(2H, m)$ 

), 6.98(2H, m), 7.22(1H, dd, J=2.0 及び 8.3Hz), 7.44(1H, d, J=8.3Hz), 7.50(1H, d, J=2.0Hz), 7.76(1H, d, J=8.6Hz), 7.97(1H, dd, J=1.6 及び 8.6Hz), 8.02(1H, d, J=1.3Hz)。

く実施例267; 6-カルポキシー1-[4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)ベンジル] -2-エチルベンズイミダゾール(329)の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、6-エトキシカルボニルー2-エチルー1- [4- (4-フルオロベンジルオキシ)ベンジル] ベンズイミダゾール (2.01g) から6-カルボキシー1- [4- (3, 4-ジクロロベンジルオキシ)ベンジル]-2-エチルベンズイミダゾール (329) (1.82g) を得た。

[化合物(329)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 1.28(3H, t), 2.88(2H, q), 5.05(2H, s), 5.47(2H, s), 6.96(2H, d), 7.04(2H, d), 7.39(1H, m), 7.68-7.59(3H, m), 7.78(1H, d, J=8.4Hz), 8.06(1H, s),

実施例 9 8 の方法に従い、6 ーカルボキシー1 ー [4 ー (3, 4 ージクロロベンジルオキシ)ペンジル] ー2 ーエチルペンズイミダゾール(0.500g)、N 、N ーカルボニルジイミダゾール(0.356g)、ブタンスルホンアミド(0.301g)、ジアザビシクロウンデセン(0.334g)から油状の6 ー (1 ーブタンスルホニルカルバモイル)ー1 ー [4 ー (3, 4 ージクロロベンジルオキシ)ベンジル ] ー2 ーエチルベンズイミダゾール得た。これを酢酸エチルに溶解し、アンモニア水を加えた。析出した固体を違別乾燥することにより、6 ー (1 ー 7 タンスルホニルカルバモイル)ー 1 ー [4 ー (3, 4 ージクロロベンジルオキシ)ベンジル ] ー2 ーエチルベンズイミダゾールアンモニウム塩(3 3 0 ) (0.51g)を得た。

[化合物(330)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.82(3H, t, J=7.3Hz), 1.26(3H, t, J=7.4Hz), 1.31(2 H, m), 1.54(2H, m), 2.84(2H, q, J=7.4Hz), 3.07(2H, m), 5.05(2H, s), 5.41 (2H, s), 6.95(2H, d, J=8.7Hz), 7.00(2H, d, J=8.7Hz), 7.41(1H, d, J=8.2Hz), 7.46(1H, d, J=8.4Hz), 7.62(1H, d, J=8.2Hz), 7.68(1H, s), 7.81(1H, d, J=8.4Hz), 7.97(1H, s),

IR(Nujol): 1540cm-1.

mp: 99.5-101.5°C.

実施例 15の方法に従い、1-(4-ビフェニルメチル)-6-クロロカルボニル-2-エチルベンズイミダゾール塩酸塩 <math>(0.400g)、n-プチルアミン (0.233g)、およびトリエチルアミン (0.215g) から1-(4-ビフェニルメチル)-6-(n-プチルカルバモイル)-2-エチルベンズイミダゾール <math>(331) (0.295g) を得た。

[化合物(331)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ): 0.95(3H, t, J=7.3Hz), 1.37-1.48(2H, m), 1.45(3H, t, J=7.4Hz), 1.57-1.63(2H, m), 2.90(2H, q, J=7.5Hz), 3.46(2H, q, J=7.1Hz), 5.42(2H, s), 6.16(1H, br s), 7.10(2H, d, J=8.1Hz), 7.34(1H, t, J=7.5Hz), 7.42(2H, t, J=7.5Hz), 7.48-7.57(5H, m), 7.87(1H, d, J=8.4Hz), 7.91(1H, s).

IR(Nujol) : 1621cm ...

mp : 170.5-173.0°C.

実施例15の方法に従い、1-(4-ビフェニルメチル)-6-クロロカルポニル-2-エチルペンズイミダゾール塩酸塩<math>(0.400g)、2-アミノチアゾール(0.400g)

318g) 、およびトリエチルアミン (0.215g) から1-(4-ピフェニルメチル) - 2-エチル-6-(チアゾール-2-イルカルバモイル) ペンズイミダゾール (3 3 2) <math>(0.179g) を得た。

[化合物(332)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 1.48(3H, t, J=7.5Hz), 2.95(2H, q, J=7.5Hz), 5.41(2 H, s), 6.94(1H, d, J=3.6Hz), 7.06(2H, d, J=8.1Hz), 7.26(1H, d, J=3.6Hz), 7.32(1H, t, J=7.4Hz), 7.39(2H, t, J=7.3Hz), 7.47-7.51(4H, m), 7.87(2H, s), 8.03(1H, s), 11.15(1H, s),

IR(Nujol) : 1652cm<sup>-1</sup>.

mp: 225.5-227.7°C.

〈実施例271; 1-(4-ピフェニルメチル)-2-エチルー6-(2-ピリジルカルバモイル)ベンズイミダゾール(333)の合成>

実施例 9 8 の方法に従い、1-(4-ヒフェニルメチル)-6-カルポキシ-2-エチルペンズイミダゾール (0.300g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール (0.272g)、<math>2-アミノビリジン (0.158g)、ジアザピシクロウンデセン (0.256g) から<math>1-(4-ヒフェニルメチル)-2-エチル-6-(2-ビリジルカルバモイル)ペンズイミダゾール (333) (0.116g) を得た。

[化合物(333)の物性]

'H-NMR(CDC1<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.47(3H, t, J=7.6Hz), 2.93(2H, q, J=7.4Hz), 5.45(2H, s), 7.06(1H, dd, J=7.4 及び 4.9Hz), 7.10(2H, d, J=8.1Hz), 7.34(1H, t, J=7.4Hz), 7.42(2H, t, J=7.6Hz), 7.50-7.55(4H, m), 7.75(1H, t, J=7.9Hz), 7.79(1H, d, J=8.4Hz), 7.86(1H, d, J=8.4Hz), 7.98(1H, s), 8.30(1H, d, J=6.2Hz), 8.38(1H, d, J=8.4Hz), 8.62(1H, s)。

IE(Nujol): 1661cm-1.

mp: 160.9-164.5°C.

<実施例272; 6-(n-ブチルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベ

ンジル) -2-メチルベンズイミダゾール(334)の合成>

実施例 15の方法に従い、6-クロロカルポニルー1- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-エチルベンズイミダゾール塩酸塩 (0.300g)、トリエチルアミン (0.181g)、n-ブチルアミン (0.196g) から6- (n-ブチルカルバモイル) -1- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (334) (0.156g)を得た。

[化合物(334)の物性]

'H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.96(3H, t, J=7.3Hz), 1.37-1.43(2H, m), 1.55-1.62(2H, m), 2.56(3H, s), 3.46(2H, q, J=7.0Hz), 5.40(2H, s), 6.15(1H, br s), 6.32(1H, d, J=8.5Hz), 7.07(1H, d, J=8.4Hz), 7.48(1H, d, J=2.0Hz), 7.55(1H, d, J=8.4Hz), 7.74(1H, d, J=8.4Hz), 7.79(1H,s).

IR(Nujol): 1636cm<sup>-1</sup>.

mp: 146.6-147.5°C.

<製造例 5 3 ; 3- [sec-(2, 4-ジクロロフェネチル) アミノ] -4-ニトロ安息香酸エチルの製造>

3-フルオロー4-ニトロ安息香酸(0.877g)とsec-(2,4-ジクロロフェネチル)アミン(2.25g)のトルエン(5ml)溶液を15時間加熱環流した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、3-[sec-(2,4-ジクロロフェネチル)アミノ]-4-ニトロ安息香酸の粗生成物を得た。これにエタノール(80ml)と97%硫酸(3.0g)を加え、4.5時間加熱環流した。減圧下、エタノールを留去した後、クロロホルムと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え抽出した。有機層を乾燥した後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製することにより、3-[sec-(2,4-ジクロロフェネチル)アミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル(1.16g)を得た。

#### [化合物の物性]

'H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.35(3H, t, J=7.1Hz), 1.64(3H, d, J=6.6Hz), 4.30(2H, q, J=7.1Hz), 5.16(1H, m), 7.18-7.31(4H, m), 7.43(1H, d, J=2.0Hz), 8.21(1H, d, J=8.8Hz), 8.34(1H, d, J=5Hz).

< 製造例 5 4; 4-アミノー3- [sec-(2, 4-ジクロロフェネチル) アミノ] 安息香酸エチルの製造>

3- [sec-(2,4-ジクロロフェネチル) アミノ] -4-ニトロ安息香酸エチル (1.14g)、 還元鉄 (1.60g)、 エタノール (10ml) および酢酸 (5ml) の混合物を3時間加熱環流した。固体を濾別し、濾液を濃縮して得られた残渣をクロロホルムと10%塩酸で抽出した。 有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧下で溶媒を留去した。 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製することにより、4-アミノ-3- [sec-(2,4-ジクロロフェネチル) アミノ] 安息香酸エチル (0.920g)を得た。

## [化合物の物性]

'H-NMR(CDCIs, る): 1.31(3H, t, J=7.1Hz), 1.52(3H, d, J=6.7Hz), 3.56(1H, br s), 3.79(2H, br s), 4.23(2H, q, J=7.1Hz), 4.96(1H, q, J=6.7Hz), 6.68(1H, d, J=8.0Hz), 7.03(1H, d, J=1.7Hz), 7.15(1H, dd, J=2.1 及び 8.4Hz), 7.35(1H, d, J=8.4Hz), 7.39-7.43(2H, m)。

<実施例273; 1- [sec-(2, 4-ジクロロフェネチル)] -6-ェトキシカルボニル-2-メチルペンズイミダゾール(335)の合成>

4-アミノー3- [sec-(2,4-ジクロロフェネチル) アミノ] 安息香酸エチル (0.900g) のビリジン (2.0ml) 溶液に、室温下で塩化アセチル (0.243g) を滴下した。さらに室温で1時間撹拌した後、酢酸エチルと過剰の10%塩酸を加えて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧下で溶媒を留去することにより、4-4-アセチルアミノー3- [sec-(2,4-ジクロロフェネチル) アミノ] 安息香酸エチルの粗生成物を得た。このものはすぐさまエタノ

ール (20ml) に溶かし、36%塩酸 (0.4ml) を加えて2時間加熱環流した。炭酸水素ナトリウムを加えて中和し、減圧下溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルと水を加えて抽出した。有機層を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液:酢酸エチル/メタノール=20/1) で精製することにより、1- [sec-(2,4-ジクロロフェネチル)] -6-エトキシカルボニルー2-メチルベンズイミダゾール (335) (0.700g) を得た。

[化合物(335)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 1.38(3H, t, J=7.2Hz), 2.01(3H, d, J=7.2Hz), 2.63(3H, s), 4.29-4.40(2H, m), 5.89(1H, q, J=7.2Hz), 7.37(1H, dd, J=2.2 及び 8.4 Hz), 7.40(1H, d, J=2.0Hz), 7.52(1H, d, J=8.4Hz), 7.67(1H, d, J=8.4Hz), 7.86(1H, s), 7.91(1H, dd, J=1.4 及び 8.4Hz)。

<実施例274; 6-カルポキシ-1-[sec-(2,4-ジクロロフェネチル)]-2-メチルベンズイミダゾール(336)の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、1-[sec-(2,4-ジクロロフェネチル)]-6-エトキシカルボニルー2ーメチルベンズイミダゾール (0.690g) から<math>6-カルボキシー1-[sec-(2,4-ジクロロフェネチル)]-2-メチルベンズイミダゾール (336) (0.447g) を得た。

[化合物(336)の物性]

成>

- H-NMR(DMSO-d6, δ): 1.88(3H, d, J=6.8Hz), 2.57(3H, s), 6.01(1H, q), 7.55(1H, d), 7.60-7.67(3H, m), 7.71(1H, d), 7.89(1H, d), 12.65(1H, br s) <実施例275; 6- (1-ブタンスルホニルカルバモイル) -1- [sec-(2, 4-ジクロロフェネチル)] -2-メチルペンズイミダゾール (337) の合

実施例 980方法に従い、6-カルボキシ-1-[sec-(2,4-ジクロロフェネチル)] <math>-2-メチルベンズイミダゾール (0.433g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール <math>(0.412g)、プタンスルホンアミド (0.348g)、ジアザビシクロウン

デセン (0.386g) から6-(1-プタンスルホニルカルバモイル) <math>-1-[sec-(2,4-ジクロロフェネチル)] -2-メチルベンズイミダゾール <math>(337) (g) を得た。

[化合物(337)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, る): 0.84(3H, t, J=7.3Hz), 1.34(2H, m), 1.57(2H, m), 1.89(3H, d, J=7.0Hz), 2.49(3H, s), 3.07(2H, m), 5.954(1H, q, J=7.0Hz), 7.4 1(1H, d, J=8.7Hz), 7.56(1H, dd, J=2.1 及び 8.5Hz), 7.61(1H, d, J=2.1Hz), 7.74-7.79(3H, m)。

<実施例 2.7.6; 1- (4-ピフェニルメチル) -2-エチル-6-(フェニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (3.3.8) の合成>

実施例15の方法に従い、1-(4-ビフェニルメチル)-6-クロロカルボニルー2-エチルペンズイミダゾール塩酸塩(<math>0.300g)、トリエチルアミン(0.243g)、アニリン(0.224g)から1-(4-ビフェニルメチル)-2-エチル-6-(フェニルカルバモイル)ペンズイミダゾール(<math>338)(0.195g)を得た。

[化合物(338)の物性]

「H-NME(CDCl<sub>3</sub>, る): 1.47(3H, t, J=7.5Hz), 2.93(2H, q, J=7.5Hz), 5.44(2H, s), 7.11(2H, d, J=8.2Hz), 7.14(1H, t, J=7.4Hz), 7.32-7.38(3H, m), 7.42(2H, t, J=7.4Hz), 7.51-7.54(4H, m), 7.63(2H, d, J=7.8Hz), 7.69(1H, dd, J=8.4 及び 1.6Hz), 7.84(1H, d, J=8.4Hz), 7.88(1H, br s), 7.97(1H,d,J=1.5Hz)。

٠, ٠,٠

IR(Nujol): 1647cm<sup>-1</sup>

ыр: 171.7-172.1°С.

<実施例277; 1-(4-ピフェニルメチル)-2-エチル-6-(1,3,4 -チアジアゾール-2-イルカルバモイル)ペンズイミダゾール(339)の合。 成>

実施98の方法に従い、1-(4-ピフェニルメチル)-6-カルポキシー2-エ

チルベンズイミダゾール (0.300g) 、N, N'ーカルボニルジイミダゾール (0.272g) 、2-アミノー1, 3, 4-チアジアゾール <math>(0.170g) 、ジアザビシクロウンデセン (0.256g) から1-(4-ピフェニルメチル) -2-エチルー6-(1, 3, 4-チアジアゾールー2-イルカルバモイル) ベンズイミダゾール <math>(339) (0.234g) を得た。

[化合物 (339) の物性]

"H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.45(3H, t, J=7.5Hz), 2.90(2H, q, J=7.5Hz), 5.53(2H, s), 7.07(2H, d, J=8.3Hz), 7.33(1H, t, J=7.5Hz), 7.40(2H, t, J=7.3Hz), 7.52(4H, d, J=8.2Hz), 7.89(1H, d, J=8.5Hz), 8.08(1H, dd, J=8.5 及び 1.6Hz), 8.34(1H, d, J=1.2Hz), 7.60(1H, s), 12.26(1H, s)。

IR(Nujol): 1654cm-1.

mp: 230.1-233.4°C.

<実施例278; 1-(4-ピフェニルメチル)-2-エチルー6-(テトラゾールー5-イルカルバモイル)ペンズイミダゾール(340)の合成>

実施例 9 8 の方法に従い、1-(4-ピフェニルメチル) -6-カルポキシ-2-エチルペンズイミダゾール (0.300g) 、N, N ーカルポニルジイミダゾール (0.272g) 、<math>5-アミノテトラゾール (0.143g) 、ジアザピシクロウンデセン (0.256g) から1-(4-ピフェニルメチル) -2-エチル-6-(テトラゾール-5-イルカルバモイル) ベンズイミダゾール (340) (0.135g) を得た。

[化合物 (340)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 1.32(3H, t, J=7.5Hz), 2.93(2H, q, J=7.5Hz), 5.61(2H, s), 7.23(2H, d, J=8.1Hz), 7.34(1H, t, J=7.4Hz), 7.44(2H, t, J=7.6Hz), 7.60-7.67(4H, m), 7.76(1H, d, J=8.5Hz), 7.98(1H, d, J=8.6Hz), 8.46(1H, s), 12.30(1H, s), 15.95(1H, s).

IR(Nujol): 1667cm<sup>-1</sup>.

mp : 273.1-276.0℃.

- <実施例279; 1-(4-ピフェニルメチル)-2-エチルー6-(1,3,4 ートリアゾールー3-イルカルバモイル)ペンズイミダゾール(341)の合成 >

実施例98の方法に従い、1-(4-ビフェニルメチル)-6-カルポキシ-2-エチルペンズイミダゾール (0.300g) 、N, N'-カルポニルジイミダゾール (0.272g) 、<math>3-アミノー1, 3, 4-トリアゾール (0.141g) 、ジアザビシクロウンデセン (0.256g) から<math>1-(4-ビフェニルメチル)-2-エチル-6-(1, 3, 4-トリアゾール-3-イルカルバモイル) ベンズイミダゾール (341) (0.224g) を得た。

[化合物(341)の物性]

「H-NMR(DMSO-d6, 6): 1.33(3H, t, J=7.4Hz), 2.93(2H, q, J=7.4Hz), 5.63(2H, s), 7.17(2H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.4Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.65(4H, m), 7.78(1H, d, J=7.4Hz), 7.83(1H, dd, J=8.4 及び 1.5Hz), 8.17(1H, s), 8.77(2H, s), 12.04(1H, s)。

IR(Nujol): 1675cm-1

mp: 263.4-266.2°C.

〈実施例280; 1-(4-ピフェニルメチル)-2-エチルー6-(1,3,4 -トリアゾールー2-イルカルバモイル)ペンズイミダゾール(342)の合成 >

実施例98の方法に従い、1-(4-ピフェニルメチル)-6-カルポキシ-2-エチルペンズイミダゾール (0.300g) 、<math>N, N-カルボニルジイミダゾール (0.272g)、<math>2-Pミノー1, 3, 4-トリアゾール (0.141g)、ジアザピシクロウンデセン (0.256g) から1-(4-ピフェニルメチル) -2-エチル-6-(1, 3, 4-トリアゾール-2-イルカルバモイル) ペンズイミダゾール (342) (0.215g) を得た。

[化合物(342)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ): 1.31(3H, t, J=7.4Hz), 2.92(2H, q, J=7.4Hz), 5.60(2 H, s), 7.23(2H, d, J=7.8Hz), 7.34(1H, t, J=7.2Hz), 7.44(2H, t, J=7.6Hz), 7.60-7.66(4H, m), 7.72(1H, d, J=8.3Hz), 7.78(1H, s), 7.95(1H, d, J=8.3Hz), 8.43(1H, s), 11.85(1H, s), 13.57(1H, s).

IR(Nujol): 1659cm<sup>-1</sup>.

mp: 306.0℃(分解)。

<実施例 281; 1-(4-ピフェニルメチル) -2-エチル-6-(3-ピリジルカルバモイル) ベンズイミダゾール (343) の合成>

[化合物 (343) の物性]

'H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.47(3H, t, J=7.6Hz), 2.93(2H, q, J=7.4Hz), 5.45(2H, s), 7.10(2H, d, J=8.1Hz), 7.29-7.36(2H, m), 7.42(2H, t, J=7.4Hz), 7.53(4H, d, J=8.0Hz), 7.71(1H, d, J=8.5Hz), 7.86(1H, d, J=8.4Hz), 7.97(1H, s), 7.98(1H, s), 8.27(1H, d, J=8.4Hz), 8.38(1H, d, J=4.7Hz), 8.68(1H, d, J=2.5Hz)<sub>o</sub>

IR(Nujol): 1644cm-1.

mp: 124.4-125.6°C.

<実施例282; 1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-(2-ピリジルカルパモイル)ベンズイミダゾール(344)の合成>

実施例 9 8 の方法に従い、6-カルポキシー1- (2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチルベンズイミダゾール (0.300g) 、N, N'-カルポニルジイミダゾール (0.290g) 、2-アミノビリジン (0.168g) 、ジアザビシクロウンデセン (0.273g)

WO 97/24334 PCT/JP96/03858

)から1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-(2-ビリジルカルバモイル)ベンズイミダゾール(344)(0.152g)を得た。

[化合物 (344)の物性]

'H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.59(3H, s), 5.43(2H, s), 6.33(1H, d, J=8.4Hz), 7.06 -7.10(2H, m), 7.50(1H, d, J=2.1Hz), 7.77(1H, dt, J=7.8 及び 1.9Hz), 7.83 (2H, s), 7.88(1H, s), 8.30(1H, d, J=3.7Hz), 8.39(1H, d, J=8.3Hz), 8.78(1H, s)。

IR(Nujol): 1666cm-1.

mp : 157.4-159.2°C。

実施例98の方法に従い、1-(4-ビフェニルメチル)-6-カルボキシ-2-エチルベンズイミダゾール (0.300g)、N,N-カルボニルジイミダゾール (0.272g)、<math>4-アミノビリジン (0.158g)、ジアザピシクロウンデセン (0.256g)から<math>1-(4-ビフェニルメチル)-2-エチル-6-(4-ビリジルカルバモイル)ペンズイミダゾール (345) (0.153g)を得た。

[化合物(345)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 1.48(3H, t, J=7.4Hz), 2.94(2H, q, J=7.4Hz), 5.45(2H, s), 7.10(2H, d, J=8.1Hz), 7.35(1H, t, J=7.4Hz), 7.42(2H, t, J=7.4Hz), 7.50-7.60(6H, m), 7.691(1H, d, J=7.8Hz), 7.86(1H, d, J=8.3Hz), 7.95(1H, s), 7.99(1H, br s), 8.54(2H, dd, J=1.5 及び 4.7Hz)。

IR(Nujol): 1663cm-1.

mp: 123.8-124.7°C.

<製造例55; N-(1-ブタンスルホニル)-4-アセチルアミノ-3-ニトロベンズアミドの製造>

製造例28の方法に従い、4-アセチルアミノ-3-二トロ安息香酸(10.0g

)、N, N' -カルポニルジイミダゾール(9.40g)、1 - ブタンスルホンアミド(7.92g)およびジアザビシクロウンデセン(8.83g)からN - (1 - ブタンスルホニル) - 4 - アセチルアミノー 3 - ニトロペンズアミド(10.75g)を得た。

#### [化合物の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, る): 0.87(3H, t, J=7.4Hz), 1.37-1.44(2H, m), 1.64-1.71(2H, m), 2.12(3H, s), 3.52(2H, t, J=7.7Hz), 7.83(1H, d, J=8.6Hz), 8.21(1H, dd, J=8.6 及び 2.1Hz), 8.54(1H, d, J=2.2Hz), 10.56(1H, s), 12.32(1H, s),

<製造例56; N-(1-ブタンスルホニル)-3-アミノー4-アセチルアミノペンズアミドの製造>

製造例29の方法に従い、N- (1-プタンスルホニル)-4-アセチルアミノ-3-ニトロペンズアミド (10.75g) からN- <math>(1-プタンスルホニル)-3-アミノー4-アセチルアミノベンズアミド (3.04g) を得た。

#### [化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NME(DMSO-d6, δ): 0.86(3H, t, J=7.3Hz), 1.33-1.43(2H, m), 1.59-1.67(2H, m), 2.07(3H, s), 3.37-3.43(2H, t), 5.12(2H, br s), 7.13(1H, dd, J=8.2 及び 2.0Hz), 7.28(1H, d, J=1.9Hz), 7.40(1H, d, J=8.3Hz), 9.09(1H, s)。 <製造例 5 7; N- (1-ブタンスルホニル) -4-アセチルアミノー3-[4-(2-ビリジル) ペンジルアミノ] ペンズアミドの製造>

製造例32の方法に従い、N- (1-79) スルホニル) -3-7ミノー4-アセチルアミノベンズアミド (0.400g) と2- [(4-70) スチル)フェニル [-3-(0.477g)] からN- (1-79) スルホニル) -4-7セチルアミノ -3-[4-(2-1)] ベンジルアミノ -3 ベンズアミドの粗生成物を得た。このものは直ちに次の反応に用いた。

<実施例284;6-(1-プタンスルホニルカルバモイル)-1-[4-(2-ビリジル) ペンジル]-2-メチルペンズイミダゾール(346)の合成>

実施例183の方法に従い、上記のN- (1-プタンスルホニル) -4-アセチルアミノ-3-[4-(2-ビリジル) ベンジルアミノ] ベンズアミドの租生成物から<math>6-(1-プタンスルホニルカルバモイル)-1-[4-(2-ビリジル) ベンジル]-2-メチルベンズイミダゾール <math>(346) (0.330g) を得た。 [化合物 (346) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.82(3H, t), 1.37-1.46(2H, m), 1.54-1.61(2H, m), 2 .54(3H, s), 3.10(2H, t, J=7.8Hz), 5.57(2H, s), 7.19(2H, d, J=7.5Hz), 7.3 3(1H, t, J=5.2Hz), 7.49(1H, d, J=8.4Hz), 7.82-7.87(2H, m), 7.90(1H, d, J=8.0Hz), 8.01-8.04(3H, m), 8.63(1H, d, J=4.2Hz).

IR(Nujol): 1722cm<sup>-1</sup>.

mp: 292.4-298.4°C.

〈実施例285; 5-クロロスルホニルー1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(347)および6-クロロスルホニル-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(348)の合成〉

水浴下、クロロスルホン酸(20ml)に1-(2,4-ジクロロベンジル)-2ーメチルベンズイミダゾール(4.00g)を加え、室温で24時間、80°Cで1.5時間撹拌した。反応液を氷水にあけ、析出したガム状の固体を濾別することにより5-20ロロスルホニルー1-(2,4-ジ2)0ロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(347)と6-20ロロスルホニルー1-(2,4-ジ2)0ロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(348)の混合物を得た。このものは直ちに次の反応に用いた。

く実施例 286; 5-アミノスルホニルー1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (349) および <math>6-アミノスルホニルー1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (350) の合成>

/2H, s), 8.11(1/2H, s).

実施例285で得られた5-クロロスルホニルー1ー(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールと6-クロロスルホニルー1ー(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの混合物は、直ちに25%アンモニア水(100ml)で室温下1時間処理した。固体を濾別することにより、5-アミノスルホニルー1ー(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(349)と6-アミノスルホニルー1ー(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(350)の1/1混合物(2.68g)を得た。[化合物(349)と化合物(350)の混合物の物性]
「H-NMR(CD<sub>3</sub>OD, る):2.52(3/2H,s),2.54(3/2H,s),5.54(2H,s),6.55(1H,d,J=6.9Hz),7.17(1H,d,J=8.0Hz),7.52(1H,s),7.65-7.78(2H,m),7.82(1

5-アミノスルホニルー1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベン ズイミダゾールと <math>6-アミノスルホニルー1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの1/1混合物 (0.500g) にクロロホルム (1<math>n1)、トリエチルアミン (0.56n1)、塩化n-バレリル (0.326n2) を加え、室温で48時間撹拌した。水を加え、反応を停止し、クロロホルム抽出した。有機層を乾燥、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:クロロホルム/メタノール=95/5)で精製することにより、5-(n-バレリルアミノスルホニル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールと 6-(n-パレリルアミノスルホニル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの混合物 (0.360n2) を得た。さらに中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液:ヘキサン/酢酸エチル=1/1~1/4) で精

製することにより、6-(n-K)レリルアミノスルホニル)-1-(2,4-)クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(351)(0.95g)および5-(n-K)レリルアミノスルホニル)-1-(2,4-)クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(352)(0.45g)を得た。

## [化合物(351)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.74(3H, t, J=7.3Hz), 1.09(2H, m), 1.31(2H, m), 2. 10(2H, t, J=7.3Hz), 2.53(3H, s), 5.63(2H, s), 6.60(1H, d, J=8.4Hz), 7.32 (1H, d, J=8.3Hz), 7.67-7.77(3H, m), 7.93(1H, s).

IR(KBr): 1726cm-1.

 $mp : 207.5 - 210.0 ^{\circ}C_{\circ}$ 

Mass(FD): m/e 454(M+1).

[化合物(352)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6, る): 0.75(3H, t, J=7.3Hz), 1.11(2H, m), 1.34(2H, m), 2. 13(2H, t, J=7.4Hz), 2.51(3H, s), 5.59(2H, s), 6.57(1H, d, J=8.5Hz), 7.32 (1H, dd, J=2.2 及び 8.4Hz), 7.57(1H, d, J=8.6Hz), 7.67(1H, dd, J=1.6 及び 8.6Hz), 7.73(1H, d, J=2.1Hz), 8.08(1H, d, J=1.6Hz)。

 $IR(KBr) : 1706cm^{-1}$ 

mp: 213.0-216.0°C.

<実施例288;2,4ージメチルー6ーメトキシカルボニルベンズイミダゾールの合成>

ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー 1993,36,4040 ー4051に記載の方法に従い、4ーアミノー3ーメチル安息香酸メチルから4ーアセチルアミノー5ーアミノー3ーメチル安息香酸メチルを得た。つづいて酢酸中で2時間加熱遺流することにより2,4ージメチルー6ーメトキシカルボニルベンズイミダゾールを得た。

### [化合物の物性]

'H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.55(3H, s), 2.62(3H, s), 3.91(3H, s), 7.74(1H, s), 8.07(1H, s), 10.65(1H, br s)<sub>o</sub>

2, 4-ジメチルー6-メトキシカルポニルベンズイミダゾール (0.900g)、塩化2, 4-ジクロロベンジル (1.20g)、ヨウ化ナトリウム (0.200g)、炭酸カリウム (0.610g) およびN, N-ジメチルホルムアミド (4ml) の混合物を80°Cで16時間撹拌した。有機溶媒を滅圧留去したのち、酢酸エチルと水を加えて抽出した。有機層を濃縮し、ヘキサンを加えて結晶化した。結晶を濃別、乾燥することにより1-(2, 4-ジクロロベンジル) -2, 4-ジメチルー6-メトキシカルポニルベンズイミダゾール (353) (1.08g)を得た。

[化合物(353)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 2.58(3H, s), 2.71(3H, s), 3.90(3H, s), 5.39(2H, s), 6.30(1H, d, J=8.4Hz), 7.07(1H, dd, J=8.4 及び 2.0Hz), 7.49(1H, d, J=2.0Hz), 7.75(1H, s), 7.81(1H,s)。

<実施例290; 6-カルポキシー1-(2,4-ジクロロベンジル)-2,4-ジメチルベンズイミダゾール(354)の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、1-(2,4-ジクロロベンジル)-2,4-ジメチル-6-メトキシカルボニルベンズイミダゾール (0.510g) から <math>6-カルボキシー1-(2,4-ジクロロベンジル)-2,4-ジメチルベンズイミダゾール (354) (0.435g) を得た。

[化合物 (354) の物性]

1H-NMR(DMSO-d6, る): 2.51(3H, s), 2.55(3H, s), 5.57(2H, s), 6.49(1H, d, J=8.4Hz), 7.31(1H, dd, J=8.4 及び 2.2Hz), 7.62(1H, s), 7.72(1H, d, J=2.0Hz), 7.78(1H, s), 12.64(1H, br s)。

**<実施例291**; 6-(1-プタンスルホニルカルバモイル)-1-(2,

4-99000ペンジル) -2, 4-99メチルペンズイミダゾール (355) の合成>

実施例98の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル) -2,4-ジメチルベンズイミダゾール(0.417g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.290g)、<math>1-ブタンスルホンアミド(0.246g) およびジアザビシクロウンデセン(0.273g)から6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1 -(2,4-ジクロロベンジル)-2,4-ジメチルベンズイミダゾール(355)(0.468g)を得た。

[化合物(355)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.84(3H, t, J=7.4Hz), 1.38(2H, m), 1.64(2H, m), 2.49(3H, s), 2.56(3H, s), 3.48(2H, t), 5.55(2H, s), 6.40(1H, d, J=8.5Hz), 7.31(1H, dd, J=2.1 及び 8.4Hz), 7.64(1H, s), 7.75(1H, d, J=2.1Hz), 7.90(1H, s), 11.79(1H, br s)。

IH(Nujol): 1682cm-'.

mp: 180.0-181.5°C.

<製造例58; 4-フェノキシベンジルアルコールの製造>

4-フェノキシベンズアルデヒド (4.96g) のエタノール (20ml) 溶液にナトリウムボロハイドライド (0.48g) を添加し、室温で1.5時間撹拌した。濃縮後、
tープチルメチルエーテルと水を添加し抽出した。有機層を濃縮して、4-フェノキシベンジルアルコール (4.84g) を得た。

## [化合物の物性]

 $^{1}H-NMR(CDCl_{3}, \delta): 4..67(2H, d, J=5.7Hz), 6.99-7.01(4H, m), 7.10(1H, t, J=7.4Hz), 7.32-7.35(4H, m).$ 

<製造例59: 塩化4-フェノキシペンジルの製造>

4-フェノキシベンジルアルコール (4.06g) に堪化チオニル (13.34g) を添加し、80℃で3.5時間撹拌した。濃縮後、酢酸エテルと水を添加し抽出した。有

機層を遺縮して、塩化4ーフェノキシベンジル (4.31g) を得た。

## [化合物の物性]

'H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ): 4..58(2H, s), 6.96-7.03(4H, m), 7.11-7.14(1H, m), 7.32-7.37(4H, m).

<実施例 292; 6-エトキシカルポニルー2-メチルー1-(4-フェノキシペンジル) ペンズイミダゾール (356) の合成>

実施例 263の方法に従い、4-アセチルアミノー3-アミノ安息香酸エチル (0.56g) 、炭酸ナトリウム (0.33g) 、ヨウ化ナトリウム (0.12g) 、塩化 4-フェノキシベンジル (0.66g) から4-アセチルアミノー3-[(4-フェノキシ) ベンジルアミノ] 安息香酸エチル (0.49g) を得た。つづいてこのものを 6-エトキシカルボニルー2-メチルー1-(4-フェノキシベンジル) ベンズイミダゾール (356) (0.44g) に変換した。

[4-アセチルアミノ-3-[(4-フェノキシ) ベンジルアミノ] 安息香酸エチルの物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る): 1.37(3H, t, J=7.1Hz), 2.04(3H, s), 4.18(1H, br s), 4.31-4.36(4H, m), 6.98-7.02(4H, m), 7.09-7.12(1H, m), 7.27-7.51(8H, m)。
[化合物 (356) の物性]

"H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 2.61(3H, s), 4.39(2H, q, J=7.1 Hz), 5.35(2H, s), 6.92-6.95(2H, m), 6.97-7.00(2H, m), 7.02(2H, d, J=8.7 Hz), 7.09-7.13(1H, m), 7.31-7.34(2H, m), 7.72(1H, d, J=8.6Hz), 7.98(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.04(1H, d, J=1.2Hz)。

<実施例 293; 6-カルボキシー2-メチルー1-(4-フェノキシベンジル) ベンズイミダゾール (357) の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、6 - x + y

## g) を得た。

[化合物(357)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.57(3H, s), 5.54(2H, s), 6.95-6.97(4H, m), 7.09-7.13(3H, m), 7.33-7.37(2H, m), 7.60(1H, d, J=8.4Hz), 7.78(1H, d, J=8.4Hz), 8.07(1H, s), 12.72(1H, br s).

〈実施例294; 6-(1-ブタンスルホニルカルパモイル)-2-メチル-1-(4-フェノキシベンジル)ベンズイミダゾール(358)の合成〉 実施例98の方法に従い、6-カルボキシ-2-メチル-1-(4-フェノキシベンジル)ベンズイミダゾール(0.36g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.24g)、1-ブタンスルホンアミド(0.21g)およびジアザビシクロウンデセン(0.23g)から6-(1-ブタンスルホニルカルパモイル)-2-メチル-1-(4-フェノキシベンジル)ベンズイミダゾール(358)(0.19g)を得た

#### [化合物(358)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, る): 0.85(3H, t, J=7.4Hz), 1.40(2H, m), 1.68(2H, m), 2.54(3H, s), 3.52(2H, t, J=7.8Hz), 5.51(2H, s), 6.96-6.98(4H, m), 7.11(1H, t, J=7.4Hz), 7.17(2H, d, J=8.6Hz), 7.34-7.37(2H, m), 7.64(1H, d, J=8.5Hz), 7.79(1H, dd, J=1.5 及び 8.5Hz), 8.24(1H, s), 11.92(1H, br s)。 IR(Nujol): 1632cm<sup>-1</sup>。

mp: 183.4-184.4°C.

実施例 2.6.3 の方法に従い、4-アセチルアミノー3-アミノ安息香酸エチル (0.600g) 、炭酸カリウム (0.450g) 、ヨウ化ナトリウム (0.122g) および 2-クロロメチルビリジン (0.413g) から6-エトキシカルポニルー2-メチルー1-(2-ビリジルメチル) ペンズイミダゾール (3.5.9) (0.656g) を得た。こ

のものは直ちに次の反応に用いた。

実施例 5 3 の方法に従い、6 - x + y

[化合物 (360) の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, 6): 2.56(3H, s), 5.56(2H, s), 7.22(1H, d, J=7.9Hz), 7.28(1H, dd, J=5.0 及び 7.1Hz), 7.45(1H, d, J=8.3Hz), 7.74-7.79(2H, m), 7.95(1H, s), 8.48(1H, d, J=8.5Hz).

実施例 9 8 の方法に従い、6 ーカルボキシー 2 ーメチルー 1 ー(2 ービリジルメチル)ベンズイミダゾール(0.500g)、N、N ーカルボニルジイミダゾール(0.394g)、1 ーブンタンスルホンアミド(0.334g)およびジアザビシクロウンデセン(0.370g)から 1 ー(ブタンスルホニルカルバモイル) -2 ーメチルー 1 ー(2 ービリジルメチル)ベンズイミダゾール(3 6 1)(0.142g)を得た。

[化合物 (361) の物性]

H-NMR(DMSO-d6, ら): 0.83(3H, t, J=7.3Hz), 1.28-1.36(2H, m), 1.52-1.58(2H, m), 2.55(3H, s), 3.06(2H, t, J=7.9Hz), 5.56(2H, s), 7.17(1H, d, J=7.8Hz), 7.29(1H, dd, J=4.2 及び 7.3Hz), 7.43(1H, d, J=8.4Hz), 7.77(1H, dt, J=1.8 及び 7.7Hz), 7.81(1H, dd, J=1.4 及び 8.4Hz), 7.96(1H, s), 8.50(1H, d, J=4.7Hz)

IR(Nujol): 1674cm-1.

sp: 139°C(分解).

<実施例298;6-エトキシカルポニル-2-メチル-1-(4-ニトロベンジル)ペンズイミダゾール(362)の合成>

実施例263の方法に従い、4-アセチルアミノ-3-アミノ安息香酸エチル (0.67g)、炭酸ナトリウム (0.39g)、ヨウ化ナトリウム (0.14g)、臭化4-ニトロシベンジル (0.78g) から6-エトキシカルポニル-2-メチル-1-(4-エトロベンジル) ベンズイミダゾール (362) (0.51g) を得た。

## [化合物(362)の物性]

'H-NMR(CDC1, る): 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 2.59(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 5.49(2H, s), 7.20(2H, d, J=8.6Hz), 7.76(1H, d, J=8.5Hz), 7.94(1H, d, J=1.1Hz), 8.01(1H, dd, J=1.4 及び 8.5Hz), 8.20(2H, d, J=8.6Hz).) の物性

出-NMR(CDC1, る): 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 2.59(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 5.49(2H, s), 7.20(2H, d, J=8.6Hz), 7.76(1H, d, J=8.5Hz), 7.94(1H, d, J=1.1Hz), 8.01(1H, dd, J=1.4 及び 8.5Hz), 8.20(2H, d, J=8.6Hz).) 物性] 出ーNMR(CDC1, る): 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 2.59(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 5.49(2H, s), 7.20(2H, d, J=8.6Hz), 7.76(1H, d, J=8.5Hz), 7.94(1H, d, J=1.1Hz), 8.01(1H, dd, J=1.4 及び 8.5Hz), 8.20(2H, d, J=8.6Hz).

## [化合物 (363) の物性]

"H-NMR(CDCl<sub>1</sub>,  $\delta$ ): 1.40(3H, t, J=7.2Hz), 2.59(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.2Hz)

z), 5.25(2H, s), 6.61(2H, d, J=8.6Hz), 6.87(2H, d, J=8.6Hz), 7.71(1H, d, J=8.3Hz), 7.96(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.05(1H, d, J=1.3Hz).

く実施例300;1-[(4-ベンゾイルアミノ)ベンジル]-6-エトキシカルポニル<math>-2-メチルベンズイミダゾール(364)の合成>

# [化合物 (364) の物性]

'H-NMR(CDCl,  $\delta$ ): 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 2.59(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 5.37(2H, s), 7.06(2H, d, J=8.5Hz), 7.46-7.50(2H, m), 7.53-7.57(1H, m), 7.61(2H, d, J=8.5Hz), 7.72(1H, d, J=8.4Hz), 7.84-7.86(2H, m), 7.89(1H, br s), 7.98(1H, dd, J=1.5 及び 8.5Hz), 8.03(1H, s).

<実施例301;1-[(4-ベンゾイルアミノ) ベンジル] -6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール (365) の合成>

実施例53の方法に従い、1-[(4-ペンゾイルアミノ) ペンジル]-6-エトキシカルボニル-2-メチルペンズイミダゾール (0.31g) から1-[(4-ペンゾイルアミノ) ペンジル]-6-カルボキシー2-メチルペンズイミダゾール <math>(365) (0.28g) を得た。

# [化合物 (365) の合成]

"H-NMR(DMSO-d6, る): 2.58(3H, s), 5.52(2H, s), 7.12(2H, d, J=8.5Hz), 7.48-7.52(2H, m), 7.54-7.58(1H, m), 7.61(1H, d, J=8.4Hz), 7.73(2H, d, J=8.6Hz), 7.79(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 7.90-7.92(2H, m), 8.07(1H, d, J=1.2Hz), 10.26(1H, s), 12.73(1H, br s).

WO 97/24334 PCT/JP96/03858

<実施例302;1-[(4-ベンゾイルアミノ) ベンジル] -6-(1-ブ タンスルホニルカルバモイル) -2-メチルベンズイミダゾール (366) の合 成>

実施例 9 8 の方法に従い、1-[(4-ペンゾイルアミノ) ペンジル] - 6-カルボキシー <math>2-メチルペンズイミダゾール(0.26g)、N、N ーカルボニルジイミダゾール(0.17g)、1-ブタンスルホンアミド(0.14g)およびジアザビシクロウンデセン(0.16g)から 1-[(4-ペンゾイルアミノ) ペンジル] - 6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル) <math>-2-メチルペンズイミダゾール(3 6 6 )(0.14g)を得た。

[化合物(366)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.85(3H, t, J=7.4Hz), 1.40(2H, m), 1.68(2H, m), 2 .56(3H, s), 3.52(2H, t, J=7.8Hz), 5.50(2H, s), 7.15(2H, d, J=8.6Hz), 7.5 0(2H, t, J=7.5Hz), 7.55-7.59(1H, m), 7.64(1H, d, J=8.5Hz), 7.74(2H, d, J=8.6Hz), 7.79(1H, dd, J=1.6 及び 8.5Hz), 7.90-7.92(2H, m), 8.24(1H, d, J=1.3Hz), 10.27(1H, s), 11.92(1H, br s).

IR(Nujol): 1693cm-1.

mp: 267.5-268.1°C.

<実施例303;6-エトキシカルポニル-2-メチル-1-[4-(2-フェニルエテニル) ペンジル] ペンズイミダゾール (367) の合成>

実施例 2 6 3 の方法に従い、4-rセチルアミノ-3-rミノ安息香酸エチル (0.405g)、炭酸カリウム (0.253g)、ヨウ化ナトリウム (0.082g) および 4-rクロロメチルスチルベン (0.500g) から 6-xトキシカルボニルー 2-xチルー 1-[4-(2-r)xニルエテニル)ベンジル] ベンズイミダゾール (367) (0.320g) を得た。

「化合物(367)の物性]

'H-NMR(CDCl,, 6): 1.40(3H, t, J=7.2HJz), 2.6(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1H

z), 5.38(2H, s), 7.01-7.09(4H, m), 7.26(1H, t, J=7.4Hz), 7.35(2H, t, J=7.5Hz), 7.45(2H, d, J=8.2Hz), 7.49(2H, d, J=7.5Hz), 7.73(1H, d, J=8.5Hz), 7.99(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.30(1H, d, J=1.2Hz).

<実施例304;6-エトキシカルポニル-2-メチル-1-[4-(2-フェニルエチル) ペンジル] -ペンズイミダゾール(368)の合成>

6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-[4-(2-フェニルエテニル) ベンジル] ベンズイミダゾール (0.320g) のエタノール (10ml) 溶液に窒素雰囲気下で5%パラジウム-炭素を加え、水素雰囲気下で23時間撹拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮することにより6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-[4-(2-フェニルエチル) ベンジル] -ベンズイミダゾール (368) を得た。このものは直ちに次の反応に用いた。

<実施例305;6ーカルボキシー2ーメチルー1ー [4-(2-7)] チル) ペンジル[-4-(2-7)] ペンズイミダゾール (369) の合成>

実施例53の方法に従い、6-エトキシカルボニルー2-メチルー1-[4-(2-フェニルエチル) ベンジル] -ベンズイミダゾール (0.283g) か66-カルボキシー2-メチルー1-[4-(2-フェニルエチル) ベンジル] -ベンズイミダゾール (369) (0.242g) を得た。

[化合物(369)の物性]

H-NMR(DMSO-d6, る): 2.56(3H, s), 2.82(4H, s), 5.51(2H, s), 7.02(2H, d, J=8.1Hz), 7.11-7.27(7H, m), 7.61(1H, d, J=8.4Hz), 7.78(1H, dd, J=1.5 及び 8.04(1H, s), 12.72(1H, s).

<実施例306;6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メチルー
[4-(2-フェニルエチル)ペンジル]ペンズイミダゾール(370)の合成
>

実施例 9 8 の方法に従い、 6 ーカルボキシー 2 ーメチルー 1 ー [4 ー (2 ーフ ェニルエチル) ベンジル ] ーベンズイミダゾール (0.225g) 、N, N' ーカルボニル

ジイミダゾール (1.214g) 、1- ブンタンスルホンアミド (0.167g) およびジア ザビシクロウンデセン (0.185g) から6- (1- ブタンスルホニルカルバモイル )-2- メチルー [4- (2- フェニルエチル ) ペンジル ] ペンズイミダゾール (370) (0.249g) を得た。

[化合物(370)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.86(3H, t, J=7.4Hz), 1.35-1.42(2H, m), 1.63-1.71(2H, m), 2.53(3H, s), 2.83(4H, s), 3.52(2H, t, J=7.7Hz), 5.49(2H, s), 7.04(2H, d, J=8.0Hz), 7.12-7.25(7H, m), 7.64(1H, d, J=8.4Hz), 7.79(1H, dd, J=1.7 及び 8.5Hz), 8.22(1H, d, J=1.3Hz), 11.92(1H, s).

IR(Nujol): 1682cm-1.

mp: 95.4-99.0℃.

<製造例60;臭化4-ペンゾイルペンジルの製造>

製造例48の方法に従い、4-メチルベンゾフェノン(3.92g)、N-プロモスクシンイミド(4.28g) および2,  $2^3$  -アゾピスイソプチロニトリル(0.40g) から臭化4 -ペンゾイルベンジル(5.28g) を得た。

## [化合物の物性]

'H-NMR(CDC1, δ): 4.54(2H, s), 7.47-7.52(4H, m), 7.58-7.62(1H, m), 7.77-7.82(4H, m).

実施例 263 の方法に従い、4-アセチルアミノー3-アミノ安息香酸エチル (0.56g) 、炭酸ナトリウム (0.33g) 、ヨウ化ナトリウム (0.11g) 、臭化4-ベンゾイルペンジル (0.83g) から1-[(4-ベンゾイル) ベンジル] -6-エトキシカルボニルー2-メチルベンズイミダゾール (371) (0.70g) を得た。

## [化合物 (371) の物性]

'H-NMR(CDC1,  $\delta$ ): 1.40(3H, t, J=7.2Hz), 2.61(3H, s), 4.39(2H, q, J=7.2Hz)

z), 5.47(2H, s), 7.14(2H, d, J=8.2Hz), 7.45-7.48(2H,  $\mathbf{m}$ ), 7.56-7.60(1H,  $\mathbf{m}$ ), 7.74-7.77(5H,  $\mathbf{m}$ ), 7.99-8.02(2H,  $\mathbf{m}$ ).

<実施例308;1-[(4-ペンゾイル)ペンジル]-6-カルボキシ-2 -メチルペンズイミダゾール(372)の合成>

実施例53の方法に従い、1-[(4-ペンゾイル)ペンジル]-6-エトキシカルポニル]-2-メチルペンズイミダゾール(0.68g)から<math>1-[(4-ペンゾイル)ペンジル]-6-カルポキシ-2-メチルペンズイミダゾール(372)(0.55g)を得た。

[化合物(372)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, る): 2.57(3H, s), 5.71(2H, s), 7.25(2H, d, J=8.2Hz), 7.52(2H, t, J=7.7Hz), 7.62-7.66(2H, m), 7.68-7.72(4H, m), 7.80(1H, dd, J=1.3 及び 8.4Hz), 8.08(1H, d, J=1.1Hz), 12.72(1H, br s).

<実施例309;1-[(4-ベンゾイル) ベンジル] -6-(1-ブタンス ルホニルカルバモイル) -2-メチルベンズイミダゾール (373) の合成> 実施例98の方法に従い、1-[(4-ベンゾイル) ベンジル] -6-カルポ

キシー2-メチルベンズイミダゾール(0.52g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.34g)、1-ブタンスルホンアミド(0.29g)およびジアザビシクロウンデセン(0.32g)から 1- [(4-ベンゾイル)ベンジル]-6- (1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール(373)(0.13g)を得た。

[化合物(373)の物性]

"H-NME(DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.84(3H, t, J=7.4Hz), 1.38(2H, m), 1.66(2H, m), 2 .54(3H, s), 3.48(2H, t, J=7.7Hz), 5.67(2H, s), 7.27(2H, d, J=8.2Hz), 7.5 1-7.55(2H, m), 7.63-7.73(6H, m), 7.81(1H, dd, J=1.6 及び 8.5Hz), 8.21(1H, d, J=1.4Hz).

IR(Nujol): 1660cm-1.

267

mp: 111.0-112.4°C.

Mass(FAB): m/e 490(M+1).

<実施例310;6-カルポキシ-2-メチルー[4-(2-フェニルエテニル) ペンジル] ペンズイミダゾール (374) の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、6 - x + x

[化合物(374)の物性]

'H-NME(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.59(3H, s), 5.58(2H, s), 7.12(2H, d, J=8.2Hz), 7. 21(2H, s), 7.26(1H, t, J=7.4Hz), 7.36(2H, t, J=7.6Hz), 7.57(4H, d, J=8.0 Hz), 7.62(1H, d, J=8.4Hz), 7.79(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.07(1H, d, J=1.2Hz), 12.73(1H, s).

<実施例311;6-(1-プタンスルホニルカルバモイル)-2-メチルー [4-(2-フェニルエテニル) ペンジル] ペンズイミダゾール (375) の合成>

実施例 9 8の方法に従い、6-カルボキシー2-メチルー [4-(2-フェニルエテニル) ベンジル] ベンズイミダゾール (0.237g) 、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.209g) 、1-プンタンスルホンアミド <math>(0.176g) およびジアザビシクロウンデセン (0.195g) から6-(1-プタンスルホニルカルバモイル) -2-メチルー <math>[4-(2-フェニルエテニル) ベンジル] ベンズイミダゾール (375) (0.239g) を得た。

[化合物(375)の物性]

'H-NME(DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.86(3H, t, J=7.4Hz), 1.35-1.43(2H, m), 1.63-1.70(2H, m), 2.56(3H, s), 3.52(2H, t, J=7.6Hz), 5.55(2H, s), 7.15(2H, d, J=8.2Hz), 7.22(2H, s), 7.26(1H, t, J=7.4Hz), 7.36(2H, t, J=7.6Hz), 7.57(1H,

d, J=7.3Hz), 7.58(1H, d, J=8.2Hz), 7.66(1H, d, J=8.5Hz), 7.80(1H, d, J=8.4Hz), 8.24(1H, s), 11.93(1H, brs).

IR(Nujol): 1680cm-1.

mp: 140.3-143.4°C.

〈実施例312;1-(ジベンゾフラン-2-イルメチル)-6-エトキシカルポニル-2-メチルベンズイミダゾール(376)の合成>

実施例 2.63 の方法に従い、4-アセチルアミノー3-アミノ安息香酸エチル (0.480g) 、炭酸ナトリウム (0.274g) 、ヨウ化ナトリウム (0.097g) 、2-プロモメチルジベンゾフラン (0.56g) から 1- (ジベンゾフラン -2-イルメチル ) -6-エトキシカルボニル -2-メチルベンズイミダゾール (3.7.6) (0.47.g) を得た。

[化合物(376)の物性]

"H-NME(CDCl<sub>1</sub>, る): 1.38(3H, t, J=7.1Hz), 2.62(3H, s), 4.36(2H, q, J=7.1Hz), 5.54(2H, s), 7.19(1H, dd, J=1.6 及び 8.5Hz), 7.32(1H, t, J=7.6Hz), 7.43-7.59(4H, m), 7.76(1H, d, J=8.4Hz), 7.85(1H, d, J=7.1Hz), 8.00(1H, dd, J=1.3 及び 8.4Hz), 8.07(1H, d, J=1.2Hz).

実施例 5 3の方法に従い、6 - x + y - y - y + y

[化合物 (377) の物性]

"H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.63(3H, s), 5.71(2H, s), 7.27(1H, d, J=8.5Hz), 7.36(1H, t, J=7.5Hz), 7.50(1H, t), 7.61-7.68(3H, m), 7.78(1H, d, J=8.3Hz), 7.97(1H, s), 7.07-8.11(2H, m).

く実施例314:1-(ジベンゾフラン-2-(1-1))-6-(1-1)

ンスルホニルカルパモイル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (3 7 8) の合成 >

[化合物 (378) の物性]

"H-NME(DMSO-d6, る): 0.81(3H, t, J=7.4Hz), 1.36(2H, m), 1.65(2H, m), 2.60(3H, s), 3.50(2H, t, J=7.7Hz), 5.69(2H, s), 7.29(1H, dd, J=1.96 及び 8.7Hz), 7.34-7.38(1H, m), 7.48-7.52(1H, m), 7.63-7.68(3H, m), 7.81(1H, dd, J=1.7 及び 8.5Hz), 8.00(1H, d, J=1.4Hz), 8.94(1H, d, J=7.1Hz), 8.28(1H, d, J=1.4Hz), 12.70(1H, br s).

IR(Nujol): 1682cm-1.

mp: 224.1-229.8°C.

<製造例 6 1; N-1-ブタンスルホニル-3-アセチルアミノ-4-ニトロベンズアミドの製造>

製造例 280方法に従い、3-アセチルアミノー4-ニトロ安息香酸(5.15g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(5.59g)、1-ブタンスルホンアミド(4.73g)およびジアザビシクロウンデセン(5.25g)からN-1- ブタンスルホニルー3-アセチルアミノー4-ニトロペンズアミド(6.30g)を得た。

#### [化合物の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.87(3H, t, J=7.4Hz), 1.40(2H, m), 1.68(2H, m), 2. 07(3H, s), 3.51(2H, t), 7.83(1H, dd, J=1.8 及び 8.5Hz), 8.03(1H, d, J=8.5Hz), 8.07(1H, d, J=1.8Hz), 10.43(1H, s), 12.64(1H, br s).

< 製造例 62; N-1-ブタンスルホニル-3-アミノー4-ニトロペンズアミドの製造>

N-1-ブタンスルホニル-3-アセチルアミノ-4-ニトロベンズアミド (6.30g)、10%水酸化ナトリウム水溶液、エタノール (300ml) および水 (200ml) の混合物を室温で4時間つづいて50℃で3時間撹拌した。約1/2容まで溶媒を留去した後、10%塩酸でpH2に関整した。析出した結晶を集め、減圧乾燥することによりN-1-ブタンスルホニル-3-アミノ-4-ニトロベンズアミド (5.22g) を得た。

#### [化合物の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.87(3H, t, J=7.4Hz), 1.40(2H, m), 1.66(2H, m), 3.49(2H, m), 6.99(1H, dd, J=1.8 及び 9.0Hz), 7.49(1H, d, J=1.8Hz), 7.55(2H, br s), 8.04(1H, d, J=9.0Hz), 12.28(1H, br s).

く製造例 63; N-1-7 タンスルホニルー3-(2, 4-9) クロロベンジルアミノ) -4-2 トロベンズアミドの製造>

N-1ープタンスルホニルー3ーアミノー4ーニトロベンズアミド (1.10g)、ヨウ化ナトリウム (0.273g)、炭酸カリウム (1.54g) および塩化2,4ージクロロベンジル (2.17g) のメタノール溶液 (10 $\pm$ 1) 溶液を $60^{\circ}$ Cで24時間撹拌した。さらに塩化2,4ージクロロベンジル (2.00g) を加え、 $60^{\circ}$ Cで36時間加熱した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリム水溶液を加え、水層にN-1ープタンスルホニルー3-(2,4ージクロロベンジルアミノ)-4ーニトロベンズアミドを抽出した。有機層を濃縮することによりN-1ープタンスルホニルー3-(2,4ージクロロベンジルアミノ)-4ーニトロベンズアミド (0.885g) を得た。

#### [化合物の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.81(3H, t, J=7.3Hz), 1.29(2H, m), 1.49(2H, m), 2. 97(2H, m), 4.66(2H, d, J=6.0Hz), 7.22(1H, d, J=8.9Hz), 7.27(1H, s), 7.31 (1H, d, J=8.4Hz), 7.37(1H, d, J=8.3Hz), 7.65(1H, s), 8.04(1H, d, J=8.9Hz)

), 8.57(1H, t).

< 製造例 6.4; N-1-プタンスルホニルー4-アミノー3-(2, 4-ジクロロペンジルアミノ) ペンズアミドの製造>

ハイドロサルファイトナトリウム (1.32g)、エタノール (1ml)、テトラヒドロフラン (1ml) および水 (1ml) の混合物にN-1-ブタンスルホニル-3- (2, 4-ジクロロベンジルアミノ) -4-ニトロベンズアミド (0.505g) を室温で加えた。40分加熱遺流した。溶媒を減圧留去し、残渣に水を加えて析出した固体を集め乾燥した。さらにこれをメタノール (10ml) と水 (3ml) の混合溶液で洗浄し、乾燥することによりN-1-ブタンスルホニル-4-アミノ-3- (2, 4-3) グロロベンジルアミノ)ベンズアミド (0.220g) を得た。

## [化合物の物性]

H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.93(3H, t, J=7.4Hz), 1.45(2H, m), 1.83(2H, m), 3. 57(2H, m), 5.45(2H, s), 6.36(1H, d, J=8.2Hz), 7.11(1H, d, J=8.3Hz), 7.51 (1H, s), 7.75(1H, d), 7.79(1H, d), 7.88(1H, s).

〈実施例315;6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2,4 ージクロロペンジル)-2-ヒドロキシペンズイミダゾール(379)の合成> N-1-ブタンスルホニルー4-アミノー3-(2,4-ジクロロペンジルアミノ)ペンズアミド(0.220mg)、テトラメトキシメタン(0.3ml)および酢酸(2.0ml)の混合物を60℃で4時間撹拌した。酢酸を減圧留去し、クロロホルムと水から抽出した。クロロホルム層を濃縮して得られた残渣にメタノール(4.0ml)と36%塩酸(4滴)を加え、60℃で2時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、析出した結晶を水洗、乾燥することにより6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロペンジル)-2-ヒドロキシペンズイミダゾール(379)(0.207g)を得た。

[化合物(379)の物性]

"H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.83(3H, t, J=7.3Hz), 1.36(2H, m), 1.61(2H, m), 3.

40(2H, m), 5.08(2H, s), 6.94(1H, d, J=8.3Hz), 7.11(1H, d, J=8.2Hz), 7.36 (1H, dd, J=2.0 及び 8.4Hz), 7.58(1H, s), 7.68-7.73(2H, m), 11.47(1H, br s), 11.77(1H, br s).

IR(Nujol): 1689cm-1.

mp: 254-256°C.

Mass(FD): m/e 455(M).

<実施例316;6-エトキシカルポニルー2-メチルー1-(2-キノリルメチル)ペンズイミダゾール(380)の合成>

実施例263の方法に従い、4-アセチルアミノー3-アミノ安息香酸エチル (2.22g) 、炭酸ナトリウム (1.27g) 、ヨウ化ナトリウム (0.45g) および2-プロモメチルキノリン (2.28g) から6-エトキシカルポニルー2-メチルー1-(2-キノリルメチル)ベンズイミダゾール (380) (0.87g) を得た。

#### [化合物(380)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, る): 1.27(3H, t, J=7.1Hz), 2.62(3H, s), 4.26(2H, q, J=7.1Hz), 5.85(2H, s), 7.35(1H, d, J=8.5Hz), 7.58(1H, m), 7.63(1H, d, J=8.4Hz), 7.73(1H, m), 7.78(1H, dd, J=1.3 及び 8.4Hz), 7.86(1H, d, J=8.4Hz), 7.95(1H, d, J=8.0Hz), 8.14(1H, s), 8.36(1H, d, J=8.5Hz).

<実施例317;6ーカルポキシー2ーメチルー(2ーキノリルメチル)ベンズイミダゾール(381)の合成>

実施例53の方法に従い、6-エトキシカルポニル-2-メチル-1-(2-キノリルメチル) ベンズイミダゾール (<math>0.85g) から6-カルボキシ-2-メチル-(2-キノリルメチル) ベンズイミダゾール (<math>381) (0.46g) を得た。

#### [化合物 (381) の物性]

"H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.62(3H, s), 5.83(2H, s), 7.35(1H, d, J=8.5Hz), 7. 57(1H, m), 7.60(1H, d, J=8.5Hz), 7.72(1H, t, J=7.6Hz), 7.77(1H, d, J=8.4Hz), 7.86(1H, d, J=8.4Hz), 7.94(1H, d, J=8.1Hz), 8.11(1H, s), 8.35(1H, d)

, J=8.5Hz).

く実施例318;6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル) -2-メチル-1-(2-キノリルメチル) ベンズイミダゾール (382) の合成>

[化合物(382)の物性]

H-NME(DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.82(3H, t, J=7.3Hz), 1.36(2H, m), 1.64(2H, m), 2.61(3H, s), 3.48(2H, t, J=7.4Hz), 5.82(2H,s), 7.32(1H,d, J=8.5Hz), 7.58(1H, m), 7.65(1H, d, J=8.5Hz), 7.73(1H, t, J=7.6Hz), 7.78(1H, m), 7.87(1H, d, J=8.5Hz), 7.95(1H,d, J=8.1Hz), 8.23(1H, s), 8.37(1H, d, J=8.5Hz), 11.86(1H,brs).

IR(Nujol): 1684cm-1.

mp: 185.5−187.5°C.

< 製造例 6 5 ; 4 - アミノ - 3 - (2, 4 - ジクロロベンジルアミノ) 安息香酸エチルの製造>

製造例 6 3 の方法に従い、3 - (2, 4 - ジクロロベンジルアミノ) - 4 - ニトロ安息香酸エチル (1.40g) およびハイドロサルファイトナトリウム (4.50g) から4-アミノ-3-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ) 安息香酸エチルの粗生成物を得た。このものは直ちに次の反応に用いた。

〈実施例319;1-(2,4-ジクロロベンジルアミノ)-2-ヒドロキシ -6-エトキシカルポニルベンズイミダゾール(383)の合成>

実施例315の方法に従い、製造例63で得られた4-アミノ-3-(2, 4 -ジクロロベンジルアミノ) 安息香酸エチルおよびテトラメトキシメタン (2.60

g) から1-(2,4-ジクロロベンジルアミノ)-2-ヒドロキシ-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール(383)(0.400g)を得た。

[化合物(383)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 1.27(3H, t, J=7.1Hz), 4.24(2H, q, J=7.1Hz), 5.12(2 H, s), 7.04(1H, d, J=8.4Hz), 7.12(1H, d, J=8.2Hz), 7.37(1H, dd, J=2.1 及び 8.4Hz), 7.51(1H, s), 7.67-7.72(2H, m), 11.37(1H, br s)

実施例 263の方法に従い、4-アセチルアミノー3-アミノ安息香酸エチル (0.87g)、炭酸ナトリウム (0.53g)、ヨウ化ナトリウム (0.18g) および4-プロモー3-プロモメチルイソキノリン (0.87g) から6-エトキシカルポニルー2-メチルー1-[3-(4-プロモイソキノリル) メチル] ベンズイミダゾール (384) (0.30g) を得た。

[化合物(384)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6,  $\delta$ ): 1.26(3H, t, J=7.0Hz), 2.59(3H, s), 4.24(2H, q, J=7.0Hz), 5.93(2H, s), 7.61(1H, d, J=8.4Hz), 7.75-7.80(2H, m). 7.99(1H, m), 8.03(1H, s), 8.13(1H, d, J=8.1Hz), 8.23(1H, d, J=8.5Hz), 9.12(1H, s).

く実施例321; 6-カルポキシ-2-メチル-[3-(4-プロモイソキノリル) メチル] ベンズイミダゾール (385) の合成>

実施例53の方法に従い、6-エトキシカルボニルー<math>2-メチルー1-[3-(4-プロモイソキノリル) メチル] ペンズイミダゾール (0.290g) から6-カルボキシー2-メチルー [3-(4-プロモイソキノリル) メチル] ペンズイミダゾール (385) (0.118g) を得た。このものは直ちに次の反応に用いた。

実施例 980 方法に従い、6-カルポキシ-2-メチル-1-[3-(4-プロモイソキノリル)メチル] ベンズイミダゾール(<math>0.111g)、N、N ーカルポニルジイミダゾール(0.097g)、1-ブタンスルホンアミド(<math>0.082g)およびジアザビシクロウンデセン(0.091g)から6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メチル-1-[3-(4-プロモイソキノリル)メチル] ベンズイミダゾール(<math>386)(0.075g)を得た。

### [化合物(386)の物性]

"H-NMR(DMSO-d6, る): 0.81(3H, t, J=7.4Hz), 1.35(2H, m), 1.62(2H, m), 2.54(3H, s), 3.46(2H, t, J=7.5Hz), 5.91(2H, s), 7.63(1H, d, J=8.5Hz), 7.76(1H, dd, J=8.5 及び 1.4Hz), 7.79(1H, t, J=7.6Hz), 8.00(1H, t, J=7.9Hz), 8.08(1H, t, J=1.1Hz), 8.13(1H, d, J=8.2Hz), 8.24(1H, d, J=8.5Hz), 9.11(1H,s), 11.81(1H, brs).

IR(Nujol) : 1678cm-1.

mp: 258-259°C.

Mass(FAB): m/e 515, 517(M+1).

本発明の化合物の中から代表的化合物を選んで薬理学的性質を試験した。

<試験例1;3T3-L細胞(前脂肪細胞)によるトリグリセリド(TG)蓄積促進作用>

#### 試験化合物

6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-シクロプロヒル-1-(2-フルオロベンジル)ベンズイミダゾール

### 使用機器

- 1. 遠心機:トミー (TOMY) LC-122
- 2. インキュベーター: ESPEC BNA-121D
- 3. ミキサー:自動ラポーミキサー (Automatic Labo-Mixer)
- 4. ウォーターバス:タイテックパーソナル (TAITEC PERSONAL) -11

276

- 5. 分光光度計: 島津紫外可視分光光度計 UV-160A
- 6. 24穴プレート:岩城ガラスコーニング (IWAKI GLASS CORNING)

## 使用試薬

- 1. 培地:ダルベッコ 最少必要培地 (MEM) + 5%子牛胎児血清 (FCS)
  - 2. PBS (-):下記の組成の溶液

NaCl

 $0.8 \, \text{g/l}$ 

KC1 0.2

Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 1.15

KH2PO4 0.2

- 3. EDTA-トリプシン溶液:0.02% EDTA + 0.25% トリプシン/PBS (-)
- 4. デキサメタゾン:シグマ (SIGMA) 製
- 5. IBMX (3-イソプチルー1-メチルキサンチン):シグマ製
- 6. インシュリン:シグマ製
- 7. DMSO (ジメチルスルホキシド) : 和光純薬製
- 8、 TG測定用キット トリグリセライドーテストワコー (アセチルーアセトン法) :和光純薬 뺖
- 9. 0.1N NaOH 溶液: 1N NaOH 溶液を蒸留水で10倍希釈する
- 10. パイオラドタンパク質定量 (Bio-Rad Protein Assay) 試薬:パイオ ラド (BIO-RAD) 製
- 11. 牛アルブミン (Alubumin, Bovine) :シグマ製。

### 試験方法

## 3 T 3 - L 1 細胞の調製

F75フラスコ中で、稠密 (confluent) 状態直前の3T3-L1細胞を用意した。培 地を除き、PBS (一) 5mlで2回洗浄し、EDTA-トリプシン溶液で細胞を剥がした 。培地 10ml/本を加え、懸濁した。その懸濁液を50mlの遠沈管に集めて、1000r

pmで5分間遠心し、細胞を沈澱させて、上清を除いた。細胞を20mlの培地に再懸濁し、細胞数をカウントした。細胞が6×10<sup>4</sup>細胞/mlになるように調製し、24穴プレートに1mlずつ分注した。この状態で、2日間インキュベーター (37℃、5%C0<sub>2</sub>) 中で培養した。

# <u>デキサメタゾンおよびIBMXの調製と添加</u>

DMSOにて、1 mM デキサメタゾン + 500 mM IBMX溶液を調製した。さらに、その溶液を培地で、1000 倍希釈し、1  $\mu$ M デキサメタゾン + 0.5 mM IBMX溶液を調製した。同時にDMSOを培地で希釈し、0.1% DMSO溶液も調製した。

次に、インキュベーターから培養3T3-L1細胞が入った24穴プレートを取り出し、検鏡にて細胞が稠密になったことを確認し、培地を吸引して除いた。そして、24穴プレート中の2穴には、0.1% DMSO溶液を1ml/穴入れ、残りの22穴に1μMデキサメタゾン + 0.5mM IBMX溶液を1ml/穴入れた。この状態で、1日間インキュベーター (37℃、5%CO₂) 中で培養した。

### <u>被験薬剤およびインスリンの調製と添加</u>

被験薬剤は、DMSOにて  $1\times10^{-2}$ 、 $1\times10^{-3}$ 、 $1\times10^{-4}$ Mに希釈し、それぞれを500 倍希釈し、 $2\times10^{-5}$ 、 $2\times10^{-6}$ 、 $2\times10^{-7}$ Mに調製した。同時に0.2%DMSO溶液も調製した。インスリンは、予め $100\mu$ M (0.2%牛血清アルブミン (BSA) および $3\pi$ M HC1 中) に調製し、 $-80^{\circ}$ Cで保存しておいたものを自然解凍し、培地にて50000倍希釈し、2nMに調製した。

次に、前日にデキサメタゾンとIBMXを添加した24穴プレートを、インキュベーターから取り出し、検鏡にて細胞がデキサメタゾンとIBMXの添加で形態変化していることを確認した後に、培地を吸引して除いた。そして、前日に0.1% DMSO溶液を入れた2% DMSO溶液を $500\mu1$ /穴と培地を入れた。(これは、そのときの細胞の状態をチェックするのに必要である。)残りの22% (デキサメタゾン + IBMX溶液を入れた穴)は、0.2%DMSO溶液(2%) もしくは被験薬剤(20%)500  $\mu1$ /穴を入れた後、インスリン溶液500 $\mu1$ /穴を入れた。この状態で、 $4\sim5$ 日

間インキュペーター (37℃、5%CO2) 中で培養した。

# トリグリセリド (TG) とプロテイン (Protein) の測定

被験薬剤とインスリン溶液添加の 4~5日後、インキュペーターから24穴プレートを取り出し、プレートを傾けて培地を捨てた後、残りの培地はペーパータオルに吸い込ませて培地を完全に取り除いた。そのあと、イソプロピルアルコールにて2回抽出を行ない、TG測定用キット(アセチルーアセトン法)を用いて、TGを測定した(測定波長:410nm)。続いて、イソプロピルアルコールで抽出し終わったプレートは、アルコールを完全にとばした後に0.1N NaOH溶液400μ1/穴を入れて、30分間室温で放置して細胞を溶かした。そして、この溶液を50μ1ずつ、チューブにサンプリングした。さらに、そのチューブにパイオラドタンパク定量試薬を蒸留水で5倍希釈した溶液を2.5mlずつ加え、よく撹拌し、分光光度計にてプロティン(測定波長:595nm)を測定した。

## 結果

対照化合物ピオグリタゾン (Pioglitazone) 1x10-6MのT G 蓄積促進作用を100 %、薬剤 (-) でインスリン (+) を0%として試験化合物のT G 蓄積促進作用 (%) を求めた。結果を以下の表 1 に示す。

表 1

| 濃度 (M)     | T G 蓄積促進作用(%) |
|------------|---------------|
| 1 x 1 0 -5 | 38.2%         |

<試験例2;db/dbマウスを用いた血糖降下作用>

試験化合物

6 ーペンゼンスルホニルカルバモイルー2ーシクロプロピルー1ー(2-フルオロペンジル)ペンズイミダゾール(177)

6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルペンズイミダゾール (163)

## 使用動物

C57BL/KsJ-dbm db+/db+, C57BL/KsJ-dbm +m/+m (Jackson Laboratory) の5 過齢の雌性マウスを購入し、2~3週間の馴化期間の後実験に用いた。

## 薬物調製

乳鉢を用いて検体を粉末餌(CE-2、日本クレア)に混合した。混合比はマウスの摂餌量に合わせて、100mg/kgで0.1%、30mg/kgで0.03%、10mg/kgで0.01%の割合とした。群毎に2回/週給餌し、給餌量と残餌量を記録してその差から摂餌量を算出した。

### 試験スケジュール

雌性db/dbマウスを体重、血糖値、血漿中トリグリセライド濃度に基づいて群分けした後、14日間薬物の混餌投与を行なった(実験期間は8週齢~10週齢)。7日目と14日目の午前中に、ヘバリン処理を施したガラスキャピラリーチューブ(Chase Heparinized Capillary Tubes)を用いて眼窩静脈叢より採血し、遠心分離により血漿画分を得た。測定項目は0日目と14日目に血糖値、血漿中トリグリセライド濃度、血漿インスリン濃度、7日目に血糖値、血漿中トリグリセライド濃度とした。又、0、7、14日目に体重を測定した。最終採血後、CO:ガスにより屠殺した。

## 測定法

血糖値の測定には10~15µ1の血漿を用い、グルコース酸化酵素法(グルコースCII-テストワコー、和光純薬)により測定した。血漿中トリグリセライド濃

度の測定には10~15μ1の血漿を用い、GPO-p-クロロフェノール法(トリグリセライドG-テストワコー)又はGPO-DAOS法(トリグリセライドE-テストワコー)により測定した。上記の測定は採血後速やかに行なった。血漿インスリン濃度の測定には20μ1の血漿(-20℃で保存可能)を用い、抗体法(ファデセフインスリンBIAキット、カビファルマシア)により測定した。

## 結果

db/dbマウスの対照群と、+/+マウスの血糖値、血漿中トリグリセライド濃度の差を100%として、被験薬剤投与群の血糖値、血漿中トリグリセライド濃度の降下率(%)を求めた。結果を以下の表2に示す。

表 2

|          | 投与量 (mg/kg) | 血糖降下作用(%) |
|----------|-------------|-----------|
| 化合物(177) | 3 0         | 34.5      |
| 化合物(163) | 3 0         | 7 2       |
| 化合物(172) | 10          | 70-80     |

### 産業上の利用の可能性

新規なベンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるそれらの塩を提供した。これらの化合物またはその塩は、血糖降下活性又はPDE5阻害作用を有し、耐糖能障害、糖尿病(II型糖尿病)、糖尿病性合併症(糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症等)、インスリン抵抗性症候群(インスリン受容体異常症、Babson-Mendenhall症候群、レブリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症など)、高脂質

血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患(狭心症、心不全等)、高血糖症(例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの)、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患(例えば糖尿病性糸球体硬化症など)、尿細管間質性疾患(例えばFK506、シクロスポリンなどにより誘発された腎臓病)、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄(例えば経皮性動脈形成術後のもの)、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患(例えば気管支炎、喘息(慢性喘息、アレルギー性喘息))、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患(例えば過敏症腸症候群)、インポテンス(例えば器質的インポテンス、精神的インポテンスなど)、糖尿病合併症(例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性自内障、糖尿病性網膜症など)、腎炎、癌悪液質、もしくはPCTA後の再狭窄等の治療剤として有用である。

#### 請求の範囲

1. 次式で表される化合物又は医薬として許容されるその塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、腎炎、癌悪液質、もしくはPCTA後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤。

$$R_3$$
 $R_4$ 
 $R_5$ 
 $R_1$ 
 $R_1$ 
 $R_1$ 

式(I)中、R<sub>1</sub>は水素原子、アリールスルホニル基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基は、一個又は二個の、

ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルでミノ基、シアノアリール基及び複素環基からなる群より選ばれる基で置換されていてもよいアリール基、又は複素環基

### で置換されていてもよい。

R1は水素原子、低級シクロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、メ

ルカプト基、低級アルキルチオ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、カルボキシ基、アリール基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基はハロゲン原子、低級アルコキシ基、シアノ基、クロロカルボニル基、アリール基、又は複素環基で置換されていてもよい。

Rsはカルボキシ基、エステル化されたカルボキシ基、アミド化されたカルボキシ基、アミノ基、アミド基、又はスルホニル基であり、該アミノ基及び該アミド基はアシル基あるいはスルホニル基で置換されていてもよく、該スルホニル基はハロゲン原子、アミノ基あるいはアシルアミノ基が結合したものである。また、Rsは低級アルキレンあるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していてもよい。

R4は中性の置換基である。

nは0~3の整数を意味する。

2. 耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、腎炎、癌悪液質、もしくはPCTA後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤の調製のための、次式で表される化合物又は医薬として許容されるその塩の使用。

$$R_3$$
 $N$ 
 $R_2$ 
 $N$ 
 $R_1$ 
 $N$ 
 $R_1$ 

式(I)中、 $R_1$ は水素原子、アリールスルホニル基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基は、一個又は二個の、

ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルでミノ基、シアノアリール基及び複素環基からなる群より選ばれる基で置換されていてもよいアリール基、又は複素環基、

で置換されていてもよい。

Rzは水素原子、低級シクロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、カルボキシ基、アリール基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基はハロゲン原子、低級アルコキシ基、シアノ基、クロロカルボニル基、アリール基、又は複素環基で置換されていてもよい。

Rsはカルボキシ基、エステル化されたカルボキシ基、アミド化されたカルボキシ基、アミノ基、アミド基、又はスルホニル基であり、該アミノ基及び該アミド基はアシル基あるいはスルホニル基で置換されていてもよく、該スルホニル基はハロゲン原子、アミノ基あるいはアシルアミノ基が結合したものである。また、Rsは低級アルキレンあるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していてもよい。

R・は中性の置換基である。

nは0~3の整数を意味する。

3. 次式で表される化合物又は医薬として許容されるその塩を投与することを含む、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾

患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可 逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴と する疾患、インポテンス、糖尿病合併症、腎炎、癌悪液質、もしくはPCTA後 の再狭窄等を予防又は治療する方法。

$$R_3$$
 $R_3$ 
 $R_1$ 
 $R_1$ 
 $R_1$ 
 $R_1$ 

式(I)中、Riは水素原子、アリールスルホニル基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基は、一個又は二個の、

ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルでミノ基、シアノアリール基及び複素環基からなる群より選ばれる基で置換されていてもよいアリール基、又は複素環基

### で置換されていてもよい。

R2は水素原子、低級シクロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、カルボキシ基、アリール基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基はハロゲン原子、低級アルコキシ基、シアノ基、クロロカルボニル基、アリール基、又は複素環基で置換されていてもよい。

Raはカルボキシ基、エステル化されたカルボキシ基、アミド化されたカルボキシ基、アミノ基、アミド基、又はスルホニル基であり、該アミノ基及び該アミド

WO 97/24334 PCT/JP96/03858

基はアシル基あるいはスルホニル基で置換されていてもよく、該スルホニル基は ハロゲン原子、アミノ基あるいはアシルアミノ基が結合したものである。また、 Rsは低級アルキレンあるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していても よい。

R、は中性の置換基である。

nは0~3の整数を意味する。

4. 次式で表される化合物又は医薬として許容されるその塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インボテンス、糖尿病合併症、腎炎、癌悪液質、もしくはPCTA後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤。

$$R_{6} \xrightarrow{N} R_{7}$$

$$R_{6} \xrightarrow{N} R_{7}$$

$$R_{6} \xrightarrow{N}$$

式(11)中、Raは一個あるいは二個の、

ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキル基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキル基及び複素環基、

からなる群から選ばれる基で置換されていてもよいアリール低級アルキル基であ

る。

Rっは低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

R<sub>®</sub>はカルパモイル基であり、該カルパモイル基は、置換されていてもよいアリール基

あるいは置換されていてもよい複素環基で置換されていてもよい低級アルキル基 、アリール基、複素環基、及び

$$\begin{array}{ccc}
R_{\bullet} & & \\
O & & \\
\end{array}$$
(11a)

(式 (IIa) 中、R は は 炭素数 8 までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキン低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、複素環基、又はアリール基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよい。)で置換されていてもよく、また R 。 は 低級アルキレン基あるいは 低級アルケニレン基を介して母核と結合していてもよい。

R. 'はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

nは0~3の整数を意味する。

5. 耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、腎炎、癌悪液質、もしくはPCTA後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤の調製のための、次式で表

される化合物又は医薬として許容されるその塩。

$$R_{a}$$
 $N$ 
 $R_{a}$ 
 $N$ 
 $R_{b}$ 
 $R_{b}$ 
 $R_{b}$ 
 $R_{b}$ 
 $R_{b}$ 
 $R_{b}$ 

式(II)中、R。は一個あるいは二個の、

ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキル基及び複素環基、

からなる群から選ばれる基で置換されていてもよいアリール低級アルキル基である。

Rでは低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

R<sub>\*</sub>はカルバモイル基であり、該カルバモイル基は、置換されていてもよいアリール基、

あるいは置換されていてもよい複素環基で置換されていてもよい低級アルキル基 、アリール基、複素環基、及び

(式 (IIa) 中、R・は炭素数8までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、

複素環基、又はアリール基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル 基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよい。)で置換されていてもよく、またR⋅は低級アルキレン基あるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していてもよい。

 $R_{\star}$  はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。 nは $0\sim3$ の整数を意味する。

6. 次式で表される化合物又は医薬として許容されるその塩を投与することを含む、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、腎炎、癌悪液質、もしくはPCTA後の再狭窄等を予防又は治療する方法。

式(II)中、R・は一個あるいは二個の、

ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキル基及び複素環基、

からなる群から選ばれる基で置換されていてもよいアリール低級アルキル基であ

る。

Rrは低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

R<sub>•</sub>はカルパモイル基であり、該カルパモイル基は、置換されていてもよいアリール基、

あるいは置換されていてもよい複素環基で置換されていてもよい低級アルキル基 、アリール基、複素環基、及び

$$\begin{array}{c}
R_g > S \leq O
\end{array} \tag{I1a}$$

(式 (IIa) 中、R・は炭素数8までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、複素環基、又はアリール基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよい。) で置換されていてもよく、またR・は低級アルキレン基あるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していてもよい。

R. はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

nは0~3の整数を意味する。

7. 次式で表される化合物又は医薬として許容されるその塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、腎炎、癌悪液質、もしくはPCTA

後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤。

$$R_{11} \xrightarrow{N} R_{7}$$

$$R_{11} \xrightarrow{N} R_{8}$$

$$(111)$$

式(III)中、R・は一個あるいは二個の、

ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキル基及び複素環基、

からなる群から選ばれる基で置換されていてもよいアリール低級アルキル基である。

R、は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

Ruは

$$\begin{array}{c|c}
H \\
R_{12} \\
O \\
O
\end{array}$$
(IIIa)

(式 (IIIa) 中、R12は炭素数8までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、複素環基又はアリール基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよ

い)で表される置換基であり、R:は低級アルキレン基あるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していてもよい。

R<sub>4</sub> はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

れは0~3の整数を意味する。

8. 耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インボテンス、糖尿病合併症、腎炎、癌悪液質、もしくはPCTA後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤の調製のための、次式で表される化合物又は医薬として許容されるその塩の使用。

$$R_{11} \xrightarrow{N} R_{7}$$

$$R_{6}$$
(111)

式(III)中、R。は一個あるいは二個の、

ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキル基及び複素環基、

からなる群から選ばれる基で置換されていてもよいアリール低級アルキル基である。

R1は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

Riiは

$$\begin{array}{c|c}
H \\
R_{12} > S < N \\
O > S < O
\end{array}$$
(111a)

(式 (IIIa) 中、R12は炭素数8までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、複素環基又はアリール基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよい)で表される置換基であり、R11は低級アルキレン基あるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していてもよい。

R4'はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

nは0~3の整数を意味する。

9. 次式で表される化合物又は医薬として許容されるその塩を投与することを含む、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、腎炎、癌悪液質、もしくはPCTA後の再狭窄等を予防又は治療する方法。

$$R_{11} = N_{R_{1}}$$

$$R_{12} = N_{R_{1}}$$

$$R_{13} = N_{R_{1}}$$

$$R_{14} = N_{R_{1}}$$

$$R_{15} = N_{R_{1}}$$

式(III)中、R:は一個あるいは二個の、

ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキル基及び複素環基、

からなる群から選ばれる基で置換されていてもよいアリール低級アルキル基である。

R·は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

R::は

(式 (IIIa) 中、R 11は炭素数8までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、複素環基又はアリール基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよい)で表される置換基であり、R 11は低級アルキレン基あるいは低級アルケニレ

ン基を介して母核と結合していてもよい。

R. はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

nは0~3の整数を意味する。

10.次式で表される化合物又は医薬として許容されるその塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、腎炎、癌悪液質、もしくはPCTA後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤。

$$R_{15} \xrightarrow{N} R_{14}$$

$$R_{13} \xrightarrow{N} R_{14}$$

$$(IV)$$

式(IV)中、Ripは一個あるいは二個のハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキル基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基又は複素環基で置換されていてもよいアリール低級アルキル基である。

R14は低級アルキル基である。

Rist

$$\begin{array}{c|c}
R_{16} & H \\
O & S & N \\
O & O
\end{array}$$
(IVa)

(式(IVa)中R:は低級アルキル基又はアリール基である。)で表される置換基である。

R。' はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

nは0~3の整数である。

11. 耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、腎炎、癌悪液質、もしくはPCTA後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤を調製するための、次式で表される化合物又は医薬として許容されるその塩の使用。

$$R_{15} \xrightarrow{N} R_{14}$$

$$R_{13} \xrightarrow{R_{13}}$$

$$(IV)$$

式(IV)中、Risは一個あるいは二個のハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキル基、アリールスルホニルで、基又は複素環基で置換され

ていてもよいアリール低級アルキル基である。

Rid低級アルキル基である。

Rist

$$\begin{array}{c|c}
R_{16} & H \\
O & S & N \\
O & O
\end{array}$$
(IVa)

(式(IVa)中R:は低級アルキル基又はアリール基である。)で表される置換基である。

R.' はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

nは0~3の整数である。

12. 次式で表される化合物又は医薬として許容されるその塩を投与することを合む、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、腎炎、癌悪液質、もしくはPCTA後の再狭窄等を予防又は治療する方法。

$$R_{15}$$

$$R_{15}$$

$$N$$

$$R_{13}$$

$$(IV)$$

式(IV)中、Risは一個あるいは二個のハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキル基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基又は複素環基で置換されていてもよいアリール低級アルキル基である。

Ridは低級アルキル基である。

Rist

$$\begin{array}{c}
H \\
R_{16} \\
O \\
S \\
O
\end{array}$$
(IVa)

(式(IVa)中Ricは低級アルキル基又はアリール基である。)で表される置換基である。

R<sub>4</sub>' はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

nは0~3の整数である。

13. 次式で表わされるペンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるその塩。

$$R_{25} = n (R_4)$$

$$N = R_2$$

式(VIII)中、R.は水素原子、アリールスルホニル基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基は一個又は二個の、

ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、アリール低級アルキル本、アリール低級アルキル基、ハロアリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アリールカルボニルをシアノアリール基及び複素環基からなる群より選ばれる基で置換されていてもよいアリール基、又は複素環基

で置換されていてもよい。

Rzは水素原子、低級シクロアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、カルボキシ基、アリール基、又は低級アルキル基であり、該 低級アルキル基はハロゲン原子、低級アルコキシ基、シアノ基、ハロカルボニル基、アリール基、又は複素環基で置換されていてもよい。

R25は炭素数8までのアルキル基、低級シクロアルキル基、ハロ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキル基、アリール低級アルキル基、アリール基はアルキル基、アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよい。

 $R_{34}$ は水素原子又は低級アルキル基であり、該 $R_{25}$ 及び $R_{24}$ が低級アルキル基である場合、互いに結合し環を形成していてもよい。

Yはカルポニル基又は低級アルキレン基である。

Aは単結合又は低級アルキレン基もしくは低級アルケニレン基を意味する。

 $R_{*}$  はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

nは0~3の整数を意味する。

14. 次式で表わされるペンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるそ

300

の塩。

$$R_{25} = R_{28}$$

$$R_{25} = R_{28}$$

$$R_{25} = R_{28}$$

$$R_{25} = R_{28}$$

$$R_{27} = R_{28}$$

式(IX)中、R21は水素原子、炭素数7までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリールスルホニル基、アリール低級アルキル基、複素環低級アルキル基、ハロ複素環低級アルキル基であり、該アリール低級アルキル基の芳香環は一個あるいは二個の、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、シアノアリール基、アミノ基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、アリールスルホニルでミノ基、アリール低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキルオキシ基、アリールカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、又は一個あるいは二個のハロゲン原子で置換されたアリール低級アルキルオキシ基で置換されていてもよい。

Risは水素原子、炭素数7までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級シクロアルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、アミノ基又はカルボキシル基である。

Risは炭素数8までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよい。

 $R_{26}$ は水素原子又は低級アルキル基であり、該 $R_{25}$ 及び $R_{26}$ が低級アルキル基である場合、互いに結合し環を形成していてもよい。

Yはカルポニル基又は低級アルキレン基である。

Aは単結合又は低級アルキレン基もしくは低級アルケニレン基を意味する。

Rioは水素原子又は低級アルキル基である。

15.次式で表わされるペンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるその塩。

$$R_{33}-A$$

$$N$$

$$R_{32}$$

$$N$$

$$R_{30}$$

$$(X)$$

式(X)中、Rsoは水素原子、低級アルキル基、式

(式 (Xa) 中R 3 は水素原子、シアノアリール基、アミノ基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキルオキシ基、アリール低級アルキル基、複素環基、又はアリールオキシ基である。)で表される置換されていてもよいペンジル基、一個又は二個のハロゲン原子で置換されていてもよいアリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル基、複素環低級アルキル基、アリールカルボニルアミノ基、アリールカルボニル基、アリールアルケニル基、アリールカルボニルアミノ基、アリールカルボニル基、アリールアルケニル基、又は低級アルキレンジオキシアリール基であり、該ペンジル基のα位

はさらに低級アルキル基で置換されていてもよい。

R32は水素原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級シクロアルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキル基又は複素環低級アルキル基である。

R33はカルポキシル基、低級アルコキシカルポニル基、 (2-シアノアリール) オキシカルポニル基、又は式

$$R_{34}$$
  $N$   $Y$   $(Xb)$ 

(式 (Xb) 中Yはカルポニル基又は低級アルキレン基であり、R34は置換されていてもよいアリール基、あるいは複素環基で置換されていてもよい低級アルキル基、アリール基、又は複素環基である)で表される置換基である。

Aは単結合又は低級アルキレン基もしくは低級アルケニレン基を意味する。

 $R_*$  はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基であり、nは $0\sim3$ の整数である。ただし、 $R_{10}$ が水素原子の場合nは0である。

16. 次式で表わされるペンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるその塩。

$$R_{36}A$$
 $R_{35}$ 
 $R_{36}$ 
 $R_{37}$ 
 $R_{38}$ 

式(XI)中、R35は水素原子、アリール基、低級アルコキシ低級アルキル基、

低級アルキル基又はアリール低級アルキル基である。

 $R_{3}$ はカルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、複素項低級アルキルアミノ基又は複素項低級アルキルカルバモイル基である。

R<sub>37</sub>及びR<sub>31</sub>はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基又はアリール低級アルキルオキシ基である。

Aは単結合又は低級アルキレン基もしくは低級アルケニレン基を意味し、R35が低級アルキル基であるときAは低級アルキレン基又は低級アルケニレン基を意味する。

17. 次式で表わされるベンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるその塩。

$$\begin{array}{c} R_{40} \\ N \\ H \end{array} \qquad \begin{array}{c} N \\ R_{39} \\ \end{array} \qquad (XII)$$

式(XII)中、R31及びR31はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基又はアリール低級アルキルオキシ基である。

R3iは低級アルキル基である。

R 40は水素原子、低級アルコキシカルポニル基、低級アルカノイル基、低級アルカンスルホニル基又はカルバモイル基である。

18.次式で表わされるベンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるその塩。

NC 
$$R_{38}$$
 (XIII)

式(XIII)中、R31及びR36はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基又はアリール低級アルキルオキシ基である。

R,は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

19.次式で表わされるベンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるその塩。

$$R_{41}$$
 $R_{7}$ 
 $R_{36}$ 
 $R_{37}$ 
 $R_{37}$ 
 $R_{38}$ 

式(XIV)中、R<sub>17</sub>及びR<sub>14</sub>はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基又はアリール低級アルキルオキシ基である。

R1は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

 $R_{11}$ は2-ビリジルカルバモイル基、2-カルボキシー1-ビロリジノカルボニル基、N-メチル-N-(2-ビリジルメチル)カルバモイル基、ホモビベリジノカルボニル基、 [2-(N-オキソ)-ビリジルメチル]カルバモイル基、4-(ジメチルアミノ)ベンジルカルバモイル基、ビベロニルカルバモイル基、N-メチル-N-(2-ビリジル)カルバモイル基、チオモルホリノカルボニル

基、ハロスルホニル基、アミノスルホニル基、アシルアミノスルホニル基、低級 アルコキシカルボニル基、又はカルボキシル基である。

R:は水素原子又は低級アルキル基であり、R:が低級アルキルカルボニル基 又はカルボキシル基である場合は低級アルキル基である。

20.1-(2-プロモベンジル)-6-エトキシカルポニル-2-n-プロビルベンズイミダ ゾール、6-エトキシカルポニル-1-(2-フルオロベンジル)-2-n-プロビルベンズイ ミダゾール、6-エトキシカルポニル-1-(4-フルオロベンジル)-2-n-プロビルベン ズイミダソール、6-エトキシカルポニル-1-(3-フルオロベンジル)-2-n-プロビル ペンズイミダゾール、1-(2, 6-ジクロロペンジル)-6-エトキシカルポニル-2-n-ブ ロビルベンズイミダゾール、1-(3-メチルベンジル)-6-エトキシカルポニル-2-n-プロビルペンズイミダゾール、2-シクロプロビル-6-エトキシカルポニル-1-(2-フ ルオロペンジル)ペンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-シクロブチル-6 -エトキシカルポニルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカ ルポニル-2-n-ペンチルペンズイミダゾール、5-カルポキシ-1-(2-クロロベンジル )-2-n-プロビルベンズイミダゾール、6-カルポキシ-1-(3-メチルベンジル)-2-n-プロビルペンズイミダゾール、2-n-プチル-7-カルボキシ-1-(2-クロロペンジル) ベンズイミダゾール、6-カルポキシ-1-(2-フルオロベンジル)-2-シクロプロビル ベンズイミダゾール、2-n-ブチル-6-カルポキシ-1-(2-フルオロベンジル)ベンズ イミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-クロロカルポニル-2-シクロプロビルベ ンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-モルホリノカルパモイル-2-a-プロ ビルベンズイミダゾール、2-n-プチル-1-(2-クロロベンジル)-6-[(2-ビリジルメ テル)カルバモイル]ペンズイミダゾール、2-n-ブチル-5-カルバモイル-1-(2-クロ ロベンジル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピル-6-モ ルホリノカルボニルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロビ ルー6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベン ジル)-2-シクロプチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルパモイル]ペンズイミダゾール

、1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロビル-5-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベ ンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-フェニルカルバモイル-2-n-プロビ ルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-[(4-ピリジルメ チル)カルバモイル]ペンズイミダゾール、1-(2-クロロペンジル)-2-n-プロビル-6-[(3-ピリジルメチル)カルバモイル]ペンズイミダゾール、1-(3-メチルペンジル )-2-n-プロビル-6-[(2-ビリジルメチル)カルパモイル]ペンズイミダゾール、1-( 2-クロロベンジル)-2-エチル-6-[(2-ヒリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダ ゾール、2-n-ブチル-1-(2-クロロベンジル)-7-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル ]ベンズイミダゾール、2-n-プチル-1-(2-フルオロベンジル)-6-(2-ピリジルメチ ルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルポ ニル-2-メチルベンズイミダゾール、1-(3-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニ ル-2-n-プロピルペンズイミダゾール、1-ペンジル-6-エトキシカルポニル-2-n-ブ ロビルベンズイミダゾール、I-(4-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロビルベンズイミダゾール、6-エトキシカルポニル-2-メチル-1-[2-(トリフル オロメチル)ペンジル]ペンズイミダゾール、6-エトキシカルポニル-2-メチル-1-[4-(トリフルオロメチル)ペンジル]ペンズイミダゾール、1-(3,4-ジクロロペンジ ル)-6-エトキシカルポニル-2-メチルベンズイミダソール、6-エトキシカルポニル -2-メチル-1-(2-メチルペンジル)ペンズイミダゾール、1-ペンジル-6-エトキシカ ルポニル-2-メチルベンズイミダゾール、1-(4-t-ブチルベンジル)-6-エトキシカ ルポニル-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-5-エトキシカル ボニル-2-メチルペンズイミダゾール、1-(2,6-ジクロロペンジル)-6-エトキシカ ルポニル-2-メテルペンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロペンジル)-6-エトキシ カルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(4-クロロベンジル) -2-n-プロピルペンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(2,6-ジクロロペンジル)-2 -メチルペンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-メチル-1-[2-(トリフルオロメチル )ペンジル]ペンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-メチル-1-[4-(トリフルオロメ

チル)ペンジル]ペンズイミダゾール、6-カルポキシ-1-(3,4-ジクロロペンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-ベンジル-6-カルポキシ-2-n-プロビルベンズイ ミダゾール、6-カルポキシ-1-(3-クロロペンジル)-2-n-プロビルペンズイミダゾ ール、6-カルポキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、 1-(4-t-ブチルベンジル)-6-カルポキシ-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルポ キシ-2-メチル-1-(2-メチルベンジル)ベンズイミダゾール、1-ベンジル-6-カルボ キシ-2-メチルペンズイミダゾール、5-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチ ルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイ ミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバ モイル]ペンズイミダゾール、1-(2-クロロペンジル)-2-メチル-6-[(2-ヒリジルメ チル)カルバモイル]ペンズイミダゾール、1-(3-クロロペンジル)-2-n-プロビル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ペンズイミダゾール、1-ペンジル-2-n-プロ ビル-6-[(2-ビリジルメチル)カルパモイル]ペンズイミダゾール、1-(4-クロロベ ンジル)-2-プロピル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、 1-(2,6-ジクロロペンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ペン ズイミダゾール、2-メチル-6-[(2-ヒリジルメチル)カルバモイル]-1-[2-(トリフ ルオロメチル)ペンジル]ペンズイミダゾール、2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル) カルバモイル]-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベンズイミダゾール、1-(3 ,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイ ミダゾール、2-メチル-1-(2-メチルベンジル)-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイ ル]ペンズイミダゾール、1-ペンジル-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモ イル]ペンズイミダゾール、1-(4-t-ブチルペンジル)-2-メチル-6-[(2-ビリジルメ チル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、6-カルバモイル-1-(2,4-ジクロロベン ジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2,4-ジフルオロベンジル)-2-メチル-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ペンズイミダゾール、1-(2,4-ジフルオロベン ジル)-2-メチル-5-[(2-ヒリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(

2,4-ジクロロベンジル)-7-エトキシカルポニル-2-メチルベンズイミダゾール、7 -カルポキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-4-エトキシカルポニル-2-メチルベンズイミダゾール、4-カル ポキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-(n-ブチル カルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-5-エトキシカルポニル-2-メチルベンズイミダゾール、 及び5-カルポキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールから なる群の中から選ばれるベンズイミダゾール誘導体又はその塩。

- 21. 請求の範囲1、4、7、または10のいずれかに記載の化合物(式 $I\sim IV$ )を有効成分として含有し、血糖降下活性及U/又はIDE 5阻害活性を有する医薬製剤。
- 22. 血糖降下活性及V/又はP D E 5 阻害活性を有する医薬製剤の調製のための、請求の範囲 1、4、7、または 1 0 のいずれかに記載の化合物 (式 I  $\sim$  IV) の使用。
- 23. 請求の範囲 1、4、7、または 10のいずれかに記載の化合物 (式  $I \sim IV$ ) を投与することを含む、患者の血糖を降下させ、及び/又は患者体内の PDE5 を阻害する方法。
- 24. 請求の範囲13~20のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬製剤。
- 25. 下記(A)~(D)の工程のいずれかを含むことを特徴とする、請求の範囲 13~15又は19のいずれかに記載のペンズイミダゾール誘導体の製造方法

### (A)下式(8')

で表わされる化合物を環化させ、下式(9')

で表わされるベンズイミダゾール誘導体を得る工程、

# (B)下式(10')

で表わされる化合物と置換基 $R_{2b}$ を有するカルボン酸、酸ハライドあるいは酸無水物を反応させ、下式(11')

$$\begin{array}{c} R_{1b} \\ R_{1b} \\ R_{1b} \end{array}$$

で表わされるペンズイミダゾール誘導体を得る工程、

# (C)下式(12')

で表わされる化合物と酸とを反応させ、下式 (13')

$$R_{od}$$
 $N$ 
 $R_{id}$ 
 $N$ 
 $R_{id}$ 
 $N$ 
 $R_{id}$ 
 $N$ 

で表わされるペンズイミダゾール誘導体を得る工程、および

### (D)下式(14')

$$P_{0} = \bigvee_{N_{H}}^{N} P_{Ee} \qquad (14')$$

で表わされる化合物に塩基を作用させ、さらに $R_{11}Z$  (Z は塩素原子、臭素原子、トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基を表す)で表される化合物を反応させ、下式 ( $15^{\circ}$ )

$$R_{1e}$$
 $R_{1e}$ 
 $R_{1e}$ 
 $R_{1e}$ 
 $R_{1e}$ 
 $R_{1e}$ 

(式中 $R_{11}$ ~ $R_{12}$ はそれぞれ前記の $R_{13}$ 、 $R_{27}$ 、 $R_{22}$ または式

(式中 $R_{37}$ 、 $R_{38}$ は前記と同様の意味を表わす)で表わされる置換基を意味し、 $R_{26} \sim R_{26}$ はそれぞれ前記の $R_{2}$ 、 $R_{7}$ 、 $R_{26}$ 、 $R_{36}$ または $R_{35}$ を意味し、 $R_{36} \sim R_{36}$ はそれぞれ式

(式中R15、R16は前記と同様な意味を表わす) で表わされる置換基、式

### A---

(式中R33及びAは前記と同様な意味を表わす) で表わされる置換基または式

#### R36-A-

(式中R16及びAは前記と同様な意味を表わす)

で表わされる置換基を意味し、R・は前記と同様の意味を表わし、前記のR・2 およびR19を含み、nは0から3の整数を意味する) で表わされるベンズイミダゾール誘導体を得る工程。

26. 式(16')

$$R_{g}O_{2}C-A \xrightarrow{n(R_{a})} N \qquad (16')$$

(式中 $R_a$ は低級アルキル基を表し、 $R_{1a}$ 、 $R_{2a}$ 、n及VAはそれぞれ前記と同様の意味を表す)の化合物を塩基により加水分解して式( $17^{\circ}$ )

$$HO_2C-A$$
 $N$ 
 $R_{2a}$ 
 $R_{1a}$ 
 $R_{1a}$ 
 $R_{1a}$ 

で表わされるベンズイミダゾール誘導体を得ることを特徴とする、請求の範囲1 5 又は16に記載のベンズイミダゾール誘導体の製造方法。

27. 前記式(17')の化合物にカルポニルジイミダゾールを作用させたのち、塩基の存在下でアミン類あるいはスルホンアミド類と反応させることにより、下式(18')

( $R_{1a}$ 、 $R_{2a}$ 、n 及びA はそれぞれ前記と同様の意味を表す) で表わされるペンズイミダゾール誘導体を得ることを特徴とする、請求の範囲 1  $3 \sim 1$  6 又は 1 9 のいずれかに記載のペンズイミダゾール誘導体の製造方法。 2 8 . 下式 (1 9  $^{\circ}$ )

で表わされる化合物とアルコール類の存在下、アジド類を作用させ、 あるいは下式 (20')

で表わされる化合物と、R $_{40}$ Z(R $_{40}$ は前記と同様、Zは塩素原子あるいは臭素原子を表す)で表される化合物とを反応させ、

下式(21')

(式中R37~R40は前記と同様の意味を表す)

で表わされるベンズイミダゾール誘導体を得ることを特徴とする、請求の範囲 1.7 記載のベンズイミダゾール誘導体の製造方法。

# 29. 下式 (22')

$$H_2N$$
 $R_{37}$ 
 $R_{38}$ 
 $R_{37}$ 
 $R_{38}$ 

で表わされる化合物と四塩化チタンを作用させることにより下式 (23')

(式中R7、R37及びR36は前記と同様の意味を表す)

で表されるペンズイミダゾール誘導体を得ることを特徴とする、請求の範囲18 記載のペンズイミダゾール誘導体の製造方法。

**図** 1

図2

☒ 3

፟ 4

⊠ 5

図 6

$$\begin{array}{c|c}
 & Me \\
 & N \\
 & N$$

☒ 7

፟ 8 🖾

図 9

$$\begin{array}{c|c}
 & & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & \\
 & & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\$$

**図1**0.

図11

図12.

図13.

図14

図15

፟ 16

図17.

⊠18

(149)

図19

፟ 2 0.

PCT/JP96/03858

図21.

፟ 2 2

図23.

(177)

(176)

፟ 2 4.

፟ 2 5.

**2** 6

🗵 2 7

WO 97/24334

28/58

፟ 28.

図29.

WO 97/24334

30/58

፟፟ቜ30.

図31.

WO 97/24334 PCT/JP96/03858

32/58

⊠32.

WO 97/24334 PCT/JP96/03858

33/58

፟ 3 3.

図34.

⊠35

፟36.

🖾 3 7.

⊠38

WO 97/24334

39/58

図39.

፟ 40.

፟ 41

፟ 4 2.

図43.

(299)

⊠44

**⊠ 4** 5.

46/58

⊠46.

⊠47

48/58

፟ 48.

፟ 49.

50/58

⊠50.

# 51/58

⊠51

WO 97/24334

52/58

PCT/JP96/03858

WO 97/24334

54/58

WO 97/24334 PCT/JP96/03858

55/58

WO 97/24334 PCT/JP96/03858

56/58 .

፟ 56.

WO 97/24334 PCT/JP96/03858

57/58

図57.

58/58

፟፟፟ጟ 5 8.

International application No.

PCT/JP96/03858

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. C1 C07D235/08, C07D235/10, C07D235/22, C07D235/24, C07D235/26, C07D235/28, C07D235/30, C07D401/06 235, C07D401/12 235, C07D405/06 235, C07D417/14 235, According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. C16 C07D235/08, C07D235/10, C07D235/22, C07D235/24, C07D235/26, C07D235/28, C07D235/30, C07D401/06 235, C07D401/12 235, C07D405/06 235, Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No. Category\* WO, 96-16644, A (Pfizer Ltd.), 1, 2, 15, June 6, 1996 (06. 06. 96), 21, 22, 24 Claims 1, 3 (Family: none) 1, 2, 15, JP, 5-507469, A (Smith Kline Beecham Corp.), х 18, 20, 24 October 28, 1993 (28, 10, 93), Claims 1, 17 to 20; examples 3, 4, 8, 9 & WO, 91-16313, A & EP, 525129, A & US, 5294631, A JP, 5-222000, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., 1, 2, 4, 5, X 15, 20, 21, Ltd.), 22, 24, 25, August 31, 1993 (31. 08. 93), Claims 1 to 4; page 2, column 4, lines 15 to 18 (Family: none) 15 JP, 51-133267, A (Eli Lilly and Co.), X November 18, 1976 (18. 11. 76), Examples 1, 2 & BE, 830719, A JP, 3-218362, A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., 15 Ltd.), X Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex. later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention Special categories of cited documents: "A" document defining the general mate of the art which is not considered to be of particular retevance "X" document of particular retovance; the claimed ignerators cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "E" earlier document but published on or after the international filing date. document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to caubilish the publication size of another clintion or other special remon (as specified) document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "O" document referring to an oral disclorare, me, exhibition or other document published prior to the international filing date but inter than the priority date claimed "A" document member of the same natest family Date of mailing of the international search report Date of the acrual completion of the international search April 15, 1997 (15. 04. 97) April 1, 1997 (01. 04. 97) Authorized officer Name and mailing address of the ISA Japanese Patent Office Telephone No. Facsimile No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

International application No.

PCT/JP96/03858

| C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT  Category*  Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  Relevant to claim No. |  |                        |  |  |
|---|--|------------------------|--|--|
| Category*   |  | Verenaur in craim ino. |  |  |
|   | September 25, 1991 (25. 09. 91), Page 6, lower right column; page 7, upper left column; page 8, upper left column, upper right column & EP, 376624, A & US, 4977175, A   |                        |  |  |
| х   | JP, 6-179659, A (Dr. Karl Thomae GmbH.),<br>June 28, 1994 (28. 06. 94),<br>Claim 1; example 1 & EP, 581166, A<br>& US, 5591762, A  | 15                     |  |  |
| x   | JP, 4-364171, A (Takeda Chemical Industries,<br>Ltd.),<br>December 16, 1992 (16. 12. 92),<br>Claim 1; page 4, column 5, lines 30 to 35;<br>page 15, column 27; reference examples 14 to 16,<br>18, 20, 21 & EP, 459136, A & US, 5328919, A | 15, 25                 |  |  |
| х   | JP, 53-141287, A (Junssen Pharmaceutica N.V.),<br>December 8, 1978 (08. 12. 78),<br>Page 13, lower right column; example 9<br>& US, 4179505, A   | 15, 25                 |  |  |
| x   | M.R. Haque et al., Ambient heterocyclic: reactivity: Alkylation of 4-substituted and 2,4-disubstituted benzinidazoles, Aust. J. Chem., Vol. 47, No. 8 (1994) p. 1523-1535, especially p. 1534  | 17                     |  |  |
| x   | L. Garuti et al., Synthesis and antimycotic activity of some benzyloxyimino compounds, Pharmazie, Vol. 42, No. 6 (1987) p. 378-381, compound 17  | 17                     |  |  |
|   |  |                        |  |  |
|   | ·<br>-   |                        |  |  |
|   |  |                        |  |  |

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

International application No.
PCT/JP96/03858

| Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)   |
|---|
| This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:  |
| 1. X Claims Nos.: 3, 6, 9, 12, 23  because they relate to subject manter not required to be searched by this Authority, namely:  Namely, the inventions of Claims 3, 6, 9, 12 and 23 pertain to                             |
| methods for treatment of the human or animal body by therapy.   |
| Claims Nos.:  because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically: |
| 3. Claims Nos.:  because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).  |
| Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)   |
| This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:   |
| 1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.   |
| 2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.   |
| 3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:                     |
| %- <b>⟨</b>   |
| 4. No required additional search fees were simely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:         |
| Remark on Protest  The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  No protest accompanied the payment of additional search fees.   |

International application No.

PCT/JP96/03858

# A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D417/10 235, A61K31/415, A61K31/44

## B. (Continuation) FIELD SERACHED

C07D417/14 235, C07D417/10 235, A61K31/415, A61K31/44

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

### 国際調査報告 - 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC)) Int. Cl. \* CO7D235/08, CO7D235/10, CO7D235/22, CO7D235/24, CO7D235/26, CO7D235/28, CO7D235/30, CO7D401/06 235. CO7D401/12 235. CO7D405/06 235. CO7D417/14 235. CO7D417/10 235. A61K31/415, A61K31/44 B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料(国際特許分類(【PC)) Int. Cl. COTD235/08, COTD235/10, COTD235/22, COTD235/24, COTD235/26, COTD235/28, COTD235/30, COTD401/06 235, COTD401/12 235, COTD405/06 235, COTD417/14 235, COTD417/10 235. A61K31/415, A61K31/44 最小限費料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 国際領査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語) CAS ONLINE 関連すると認められる文献 関連する 引用文献の 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 請求の範囲の番号 カテゴリー\* WO, 96-16644, A (PFIZER LIMITED) 6. 6A. 1996 1, 2, 15, 21, 22, 24 PХ (06,06,96) 請求の範囲1、3 (ファミリーなし) JP, 5-507469, A (スミスクライン・ピーチャム・コーポレイション) 2 1,2,15,18,20,24 X 8. 10月. 1993 (28. 10. 93) 請求の範囲1、17-20、実施例3、 4, 8, 9 & TO, 91-16313, A & EP, 525129, A & US, 5294631, A JP. 5-222000, A (藤沢栗品工業株式会社) 31. 8月. 1993 (31 1,2,4,5,15,20,21 X . 08. 93) 請求項1-4、第2頁第4欄第15-18行目(ファミリーなし) , 22, 24, 25, 26 JP, 51-133267, A (イーライ・リリー・アンド・カンパニー) 18. 1 15 X 1月. 1976 (18. 11. 76) 実施例1、2 & BE. 830719, A □ パテントファミリーに関する別紙を参照。 |X|| C傷の続きにも文献が列挙されている。 の日の後に公表された文献 \* 引用文献のカテゴリー 「丁」国際出頭日又は優先日後に公表された文献であって 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す て出版と矛盾するものではなく、発明の原理又は理 もの 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたも 論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明 の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「L」優先権主張に延義を提起する文献又は他の文献の発行 日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以 上の文献との、当業者にとって自明である組合せに 文献(理由を付す) 「〇」ロ頭による開示、使用、展示等に含及する文献 よって進歩性がないと考えられるもの 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 「&」同一パテントファミリー文献 国際調査報告の発送日 放験競技を完了した日 15.04.97 01.04.97 4C 9551 特許庁審査官(権限のある職員) 国際調査機関の名称及びあて先 酃 富士 美香 日本国特許庁(ISA/JP)

東京都千代田区霞が龍三丁目4番3号

郵便番号100

| 第1欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見(第1ページの1の続き)  |     |
|--|-----|
| 法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。                   |     |
| ## C 1 1 1 - 5 1 2 8   | •   |
| 1. 🔀 請求の範囲 3.6.9.12.23 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。                            | •   |
| つまり、<br>請求の範囲 3.6.9.12,23 の発明は、治療による人体又は動物の体の処置方法に関するものである。                          | į   |
|  |     |
|  |     |
| ○ □ man > a km □ b · · · · · · · · · · · · · · · · · ·                               |     |
| 2. 間球の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出題の部分に係るものである。つまり、                    |     |
|  |     |
|  |     |
| ·  |     |
| 3. 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に                                       |     |
| 従って記載されていない。   |     |
|  |     |
| 第 II 相 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)   |     |
| 次に述べるようにこの国際出版に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。   |     |
|  |     |
|  |     |
|  |     |
|  |     |
|  |     |
| · ·  |     |
|  |     |
|  |     |
| 1. 出版人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求 の範囲について作成した。                   |     |
|  |     |
| 2. □ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。             |     |
|  |     |
| 3. 出願人が必要な追加関査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際関査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。         |     |
|  |     |
| •  | ı   |
| 4. 出版人が必要な迫加賞査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載                                |     |
| 4.   出願人が必要な追加調査手数料を期間内に紹介しなかったので、この国際調金報告は、請求の範囲の表例に記載   されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。 |     |
|  | ٠   |
|  |     |
|  | ۱ - |
| 追加調査手数料の異識の申立てに関する注意<br>  追加調査手数料の納付と共に出顧人から異議申立てがあった。                               |     |
| お有種本工等型の動分とサビ州原入から単葉を立てがたかった。  |     |

様式PCT/ISA/210 (第1ページの銃撃 (1)) (1992年7月)

| こ(続き).   | 関連すると認められる文献  | 展選する       |
|----------|---|------------|
| 用文献の     | カー・カーフィー かっちではおきナスとまは、その関連する箇所の表示   | 請求の範囲の 号   |
| テゴリーキ    | <u></u>   | 15         |
|          | JP, 3-218362, A (田之行安東)<br>09. 91)第6頁右下標、第7頁左上標、第8頁左上櫃及び左上欄 & EP,376624.                  |            |
|          | A & US, 4977175, A  |            |
|          |   | 15         |
| (        | JP、6-179659、A (ドクトル カルル トーマエ ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング) 28.6月、1994 (28.06.94) 請          | 1.3        |
|          | ト ベシュレンクテル ハフワンク) 28. 0万. 1304 (20. 00. 00. 00. 00. 00. 00. 00. 00. 00.                   |            |
|          | 求項1、実施例1 & EP, 581166, A & US, 5591762, A   |            |
| x        | JP. 4-364171, A (武田薬品工業株式会社) 16. 12月. 1992 (1   | 15. 25     |
| Λ.       | )。 こここの 自体が行う 整子管理を基準させているけん カチンスガタリカンデ   |            |
|          | 6. 12. 927 開來項1、第2 2 3 4 EP. 459136. A & US. 5328919. A                                   |            |
|          | JP, 53-141287, A (ジャンセン・ファーマシューチカ・ナームローゼ・<br>JP, 53-141287, A (ジャンセン・ファーマシューチカ・ナームローゼ・    | 15, 25     |
| X        | JP, 53-141287, A (シャンモン・)<br>フェンノートシャップ) 8. 12月, 1978 (08, 12, 78) 第13頁右下橋                |            |
|          | フェンノートシャップ) 6. 1277. 10.0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0                               |            |
|          |   |            |
| x        | M. R. Haque et al., Ambient heterocyclic  | 17         |
|          |   |            |
|          | and 2, 4-disubstituted benzinidazoles,<br>Aust. J. Chem., Vol. 47, No. 8 (1994) p. 1523-1 |            |
|          | Aust. J. Chem., Vol. 47, Nd. 5 (1554) 535, especially p. 1534                             | 1          |
|          |   |            |
| x        | L. Garuti et al., Synthesis and antimyco  | ) 17       |
| χ _      |   |            |
|          | mnounds. Pharmazie, voi. 42, no. 1  | <b>'</b> [ |
|          | 78-381, compound 17   |            |
|          |   | -          |
|          |   |            |
|          |   |            |
|          |   |            |
|          |   |            |
|          |   |            |
|          |   |            |
|          |   |            |
|          |   | 1          |
|          |   |            |
| <b>\</b> |   |            |
|          |   |            |
|          |   |            |
| -        |   | 1          |
|          |   |            |
|          | · ·   | 1          |
| 1        |   |            |
| 1        | 7.  |            |
|          |   |            |
|          |   |            |
| }        |   |            |
|          |   |            |
|          |   |            |
|          |   |            |
|          |   | İ          |
| 1        |   |            |

株式PCT/ISA/210 (第2ページの統合) (1992年7月)

## Specification

## Benzimidazole Derivatives

## Technical Field

The present invention pertains to new benzimidazole derivatives. In more detail, it pertains to new benzimidazole derivatives having hypoglycemia or PDE5 inhibitory effects, and to pharmaceutically acceptable salts thereof. Furthermore, the present invention relates to pharmaceuticals containing said benzimidazole derivatives or salts thereof as effective constituents.

## Disclosure of Invention

The purpose of the present invention is to provide new benzimidazole derivatives and pharmaceutically acceptable salts thereof, as well as pharmaceuticals containing said benzimidazole derivatives or salts thereof as effective constituents, wherein such compounds and pharmaceuticals are used to prevent or treat impaired glucose tolerance, diabetes (type II diabetes), diabetic complications (e.g., diabetic nephropathy, diabetic neuropathy, diabetic retinopathy), insulin resistance syndromes (e.g., insulin receptor anomaly, Rabson-Mendenhall syndrome, repliconism, Kobberling-Dunnigan syndrome, Seip syndrome, Lawrence syndrome, Cushing's syndrome, acromegaly), hyperlipemia, atherosclerosis, angio cardiopathy (angina pectoris, cardiac failure), hyperglycemia (e.g., what can be characterized by anomalous saccharometabolism, such as eating disorder), or hypertension; or angina pectoris, high blood pressure, pulmonary hypertension, congestive cardiac failure, glomerulopathy (e.g., diabetic glomerulosclerosis), tubulointerstitial mellitus (e.g., nephropathy induced by FK506 or cyclosporine), renal failure, angiostenosis (for example, after percutaneous transluminal angioplasty), telangiosis, cerebral apoplexy, chronic reversible atresia (e.g., bronchitis and asthma (chronic asthma, allergic asthma)), allergic rhinitis, urticaria, glaucoma, diseases characterized by entero dyskenesia (for example, hypersensitive anaphylaxis), impotence (e.g., organic impotence, psychic impotence), diabetic complications (e.g., diabetic gangrene, diabetic arthropathy, diabetic glomerulosclerosis, diabetic dermopathy, diabetic neuropathy, diabetic

The inventors have provided the pharmaceuticals, which are expressed by the following formulas (I) ~ (IV) and (VIII) ~ (XIV), to prevent or treat impaired glucose tolerance, diabetes (type II diabetes), diabetic complications (e.g., diabetic nephropathy, diabetic neuropathy, diabetic retinopathy), insulin resistance syndromes (e.g., insulin receptor anomaly, Rabson-Mendenhall syndrome, repliconism, Kobberling-Dunnigan syndrome, Seip syndrome, Lawrence syndrome, Cushing's syndrome, acromegaly), hyperlipemia, atherosclerosis, angio cardiopathy (angina pectoris, cardiac failure), hyperglycemia (e.g., what can be characterized by anomalous saccharometabolism, such as eating disorder), or hypertension; or angina pectoris, high blood pressure, pulmonary hypertension, congestive cardiac failure, glomerulopathy (e.g., diabetic glomerulosclerosis), tubulointerstitial mellitus (e.g., nephropathy induced by FK506 or cyclosporine), renal failure, angiostenosis (for example, after percutaneous transluminal angioplasty), telangiosis, cerebral apoplexy, chronic reversible atresia (e.g., bronchitis and asthma (chronic asthma, allergic asthma)), allergic rhinitis, urticaria, glaucoma, diseases characterized by entero dyskenesia (for example, hypersensitive anaphylaxis), impotence (e.g., organic impotence, psychic impotence), diabetic complications (e.g., diabetic gangrene, diabetic arthropathy, diabetic glomerulosclerosis, diabetic dermopathy, diabetic neuropathy, diabetic cataract, diabetic retinopathy), nephritis, carcinoma cachexia, post-PCTA restenosis and so forth.

$$R_3$$
 $R_3$ 
 $R_1$ 
 $R_1$ 
 $R_1$ 
 $R_1$ 
 $R_1$ 

In the formula (I),  $R_1$  is a hydrogen atom, an arylsulfonyl group, or a lower alkyl group. Said lower alkyl group may be substituted with

one or two aryl groups or heterocyclic groups

which may be substituted with a substituent(s) selected from a group comprising

a halogen atom, a haloaryl group, a lower alkyl group, a halolower-alkyl group, a lower alkoxyl group, a nitro group, an amino group, a cyano group, an aryl group, an aryl-lower-alkyl group, an aryl-lower-alkyloxy group, a haloaryl-lower-alkyloxy group, an arylsulfonyl-lower-alkyl group, an arylsulfonylamino group, a cyanoaryl group and a heterocyclic group.

R<sub>2</sub> is a hydrogen atom, a lower cycloalkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxyl group, a mercapto group, a lower alkylthio group, an amino group, a lower alkylamino group, a carboxy group, an aryl group, or a lower alkyl group. Said lower alkyl group may be substituted with a halogen atom(s), a lower alkoxyl group(s), a cyano group(s), a chlorocarbonyl group(s), an aryl group(s) or a heterocyclic group(s).

R<sub>3</sub> is a carboxy group, an esterificated carboxy group, an amidized carboxy group, an amino group, an amido group, or a sulfonyl group. Said amino group and said amido group may be substituted with an acyl group(s) or a sulfonyl group(s). A halogen atom(s), an amino group(s) or an acylamino group(s) is(are) bonded to said sulfonyl group(s). Moreover, R<sub>3</sub> may be bonded to the main rings through a lower alkylene group or a lower alkenylene group.

R<sub>4</sub> is a neutral substituent.

The symbol n is an integer of  $0 \sim 3$ .

In the formula (II), R<sub>6</sub> is an aryl-lower-alkyl group which may be substituted with one or two substituents selected from a group comprising

a halogen atom, a haloaryl group, a lower alkyl group, a halo-lower-alkyl group, a lower alkoxyl group, a nitro group, an amino group, a cyano group, an aryl group, a cyanoaryl group, an aryl-lower-alkyloxy group, an arylsulfonyl-lower-alkyl

group, an arylsulfonylamino group, an aryl-lower-alkyl group, and a heterocyclic group.

R<sub>7</sub> is a lower alkyl group or a lower cycloalkyl group.

R<sub>8</sub> is a carbamoyl group. Said carbamoyl group may be substituted with an aryl group which may be substituted, or a lower alkyl group which may be substituted with a heterocyclic group(s) which may be substituted, an aryl group, a heterocyclic group, and

$$\begin{array}{c}
R_{\bullet} \\
O > S \leq O
\end{array} \tag{11a}$$

wherein in the formula (IIa), R<sub>9</sub> is an alkyl group with eight or less carbon atoms, a halo-lower-alkyl group, an aryl-lower-alkyl group, a hydroxy-lower-alkyl group, a tri-lower-alkylsilyl-lower-alkyl group, a lower alkoxy-lower-alkyl group, a lower alkylthio-lower-alkyl group, a heterocyclic group, or an aryl group, whereas said aryl group may be substituted with a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower-alkyl group, a lower alkoxyl group, or a nitro group.

Moreover, R<sub>8</sub> may be bonded to the main rings through a lower alkylene group, or a lower alkenylene group.

R4' is a hydrocarbon group which may be substituted with halogens. The symbol n is an integer of  $0 \sim 3$ .

$$R_{11} \xrightarrow{N} R_{7}$$

$$R_{6}$$
(111)

In the formula (III),  $R_6$  is an aryl-lower-alkyl group which may be substituted with one or two substituents selected from a group comprising

a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower-alkyl group, a lower alkoxyl group, a nitro group, an amino group, a cyano group, an aryl group, a haloaryl group, a cyanoaryl group, an aryl-lower-alkyloxy group, an arylsulfonyl-lower-

alkyl group, an arylsulfonylamino group, an aryl-lower-alkyl group, and a heterocyclic group.

R<sub>7</sub> is a lower alkyl group or a lower cycloalkyl group.

R<sub>11</sub> is a substituent expressed by the following formula.

$$\begin{array}{c|c}
H \\
R_{12} \\
O \\
O
\end{array}$$
(111a)

(In the formula (IIIa), R<sub>12</sub> is an alkyl group with eight or less carbon atoms, a halo-lower-alkyl group, an aryl-lower-alkyl group, a hydroxy-lower-alkyl group, a tri-lower-alkylsilyl-lower-alkyl group, a lower-alkoxy-lower-alkyl group, a lower alkylthio-lower-alkyl group, a heterocyclic group, or an aryl group. Said aryl group may be substituted with a halogen atom(s), a lower alkyl group(s), a halo-lower-alkyl group(s), a lower alkoxyl group(s), or a nitro group(s).) R<sub>11</sub> may be bonded to the main rings through a lower alkylene group, or a lower alkenylene group.

R4' is a hydrocarbon group which may be substituted with halogens.

The symbol n is an integer of  $0 \sim 3$ .

$$R_{15} = \begin{pmatrix} N & \\ N & \\ N & \\ R_{14} & \\ R_{13} & \\ \end{pmatrix}$$

$$(1V)$$

In the formula (IV), R<sub>13</sub> is an aryl-lower-alkyl group which may be substituted with one or two halogen atoms, lower alkyl groups, halo-lower-alkyl groups, lower alkoxyl groups, nitro groups, amino groups, cyano groups, aryl groups, haloaryl groups, cyanoaryl groups, aryl-lower-alkyl groups, arylsulfonyl-lower-alkyl groups, arylsulfonylamino groups, or heterocyclic groups.

 $R_{14}$  is a lower alkyl group.

R<sub>15</sub> is a substituent expressed by the following formula.

$$\begin{array}{c}
H \\
R_{10} > S > N \\
O > O
\end{array}$$
(IVa)

(In the formula (IVa),  $R_{16}$  is a lower alkyl group or an aryl group.)

R4' is a hydrocarbon group which may be substituted with halogens.

The symbol n is an integer of  $0 \sim 3$ .

$$\begin{array}{c|c}
R_{26} & n(R_4') \\
R_{26} & N \\
N \\
N \\
R_1
\end{array}$$
(VIII)

In the formula (VIII), R<sub>1</sub> is a hydrogen atom, an arylsulfonyl group, or a lower alkyl group. Said lower alkyl group may be substituted with

one or two aryl groups or heterocyclic groups,

which may be substituted with substituents selected from a group comprising

a halogen atom, a haloaryl group, a lower alkyl group, a halolower-alkyl group, a lower alkoxyl group, a nitro group, an amino group, a cyano group, an aryl group, an aryl-lower-alkyloxy group, an arylsulfonyl-lower-alkyl group, an aryl-lower-alkyl group, a haloaryl-lower-alkyloxy group, an arylsulfonylamino group, an arylcarbonylamino group, an arylcarbonyl group, an arylalkenyl group, a cyanoaryl group and a heterocyclic group.

R<sub>2</sub> is a hydrogen atom, a lower cycloalkyl group, a hydroxy group, a hydroxy-lower-alkyl group, a lower alkoxyl group, a mercapto group, a lower alkylthio group, an amino group, a lower alkylamino group, a carboxy group, an aryl group, or a lower alkyl group. Said lower alkyl group may be substituted with a halogen atom(s), a lower alkoxyl group(s), a cyano \_\_group(s), a halocarbonyl group(s), an aryl group(s) or a heterocyclic group(s).

R<sub>25</sub> is an alkyl group with eight or less carbon atoms, a lower cycloalkyl group, a halo-lower-alkyl group, a tri-lower-alkylsilyl-lower-alkyl group, a lower alkoxy-lower-alkyl group, a lower alkylthio-lower-alkyl group, an aryl group, a heterocyclic group, an aryl-lower-alkyl group, or a hydroxy-lower-alkyl group. Said aryl group may be substituted with a halogen atom(s), a lower alkyl group(s), a halo-lower-alkyl group(s), a lower alkoxyl group(s), or a nitro group(s).

 $R_{26}$  is a hydrogen atom or a lower alkyl group. When said  $R_{25}$  and  $R_{26}$  are lower alkyl groups, they can bond together and form a ring.

Y is a carbonyl group or a lower alkylene group.

The symbol A represents a single bond, a lower alkylene group, or a lower alkenylene group.

R4' is a hydrocarbon group which may be substituted with halogens.

The symbol n is an integer of  $0 \sim 3$ .

$$R_{25} > S > N$$
  $Y - A - N$   $R_{28}$  (IX)

In the formula (IX), R<sub>27</sub> is a hydrogen atom, an alkyl group with seven or less carbon atoms, a halo-lower-alkyl group, arylsulfonyl group, aryl-lower-alkyl group, heterocycle-lower-alkyl group, or haloheterocycle-lower-alkyl group. The aromatic ring of said aryl-lower-alkyl group may be substituted with one or two halogen atoms, lower alkyl groups, halo-lower-alkyl groups, cyanoaryl groups, amino groups, lower alkoxyl groups, nitro groups, cyano groups, aryl groups, haloaryl groups, arylsulfonyl-lower-alkyl groups, arylsulfonylamino groups, aryl-lower-alkyloxy groups, aryl-lower-alkyl groups, heterocyclic groups, aryloxy groups, arylcarbonyl groups, arylcarbonylamino groups, or aryl-lower-alkyloxy groups which are substituted with one or two halogen atoms.

R<sub>28</sub> is a hydrogen atom, an alkyl group with seven or less carbon atoms, a halo-lower-alkyl group, a lower-alkoxy-lower-alkyl group, a lower cycloalkyl group, an aryl group, an aryl-lower-alkyl group, a lower alkylamino group, a lower alkoxyl group, a lower alkylthio group, a hydroxy group, a mercapto group, an amino group, or a carboxy group.

R<sub>25</sub> is an alkyl group with eight or less carbon atoms, a halo-lower-alkyl group, a trilower-alkylsilyl-lower-alkyl group, a lower-alkoxy-lower-alkyl group, a lower alkylthio-loweralkyl group, an aryl group, a heterocyclic group, an aryl-lower-alkyl group, or a hydroxy-loweralkyl group. Said aryl group may be substituted with a halogen atom(s), a lower alkyl group(s), a halo-lower-alkyl group(s), a lower alkoxyl group(s), or a nitro group(s).

 $R_{26}$  is a hydrogen atom or a lower alkyl group. When said  $R_{25}$  and  $R_{26}$  are lower alkyl groups, they can bond together and form a ring.

Y is a carbonyl group or a lower alkylene group.

The symbol A represents a single bond, a lower alkylene group, or a lower alkenylene group.

R<sub>29</sub> is a hydrogen atom or a lower alkyl group.

$$R_{33}-A \xrightarrow{N} R_{32}$$

$$R_{30}$$

$$(X)$$

In the formula (X),  $R_{30}$  is a hydrogen atom, an aryl-lower-alkyl, an arylsulfonyl-lower-alkyl group expressed by a formula,

which may be substituted (wherein in the formula (Xa), R<sub>31</sub> is a hydrogen atom, a cyanoaryl group, an amino group, a lower alkoxyl group, a nitro group, a cyano group, an aryl group, a haloaryl group, an arylsulfonyl-lower-alkyl group, an arylsulfonylamino group, an aryl-lower-alkyloxy group, an aryl-lower-alkyl group, a heterocyclic group, or an aryloxy group), an aryllower-alkyloxy group which may be substituted with one or two halogen atoms, an arylsulfonyl group, a heterocycle-lower-alkyl group, an arylcarbonylamino group, an arylcarbonyl group, an arylalkenyl group, or a lower alkylenedioxyaryl group. The alkyl section of said aryl-lower-alkyl group may be further substituted with a lower alkyl.

R<sub>32</sub> is a hydrogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower-alkyl group, a lower cycloalkyl group, an aryl group, an aryl-lower-alkyl group, a lower alkylamino group, a lower alkoxyl group, a lower alkylthio group, a lower alkoxy-lower-alkyl group, or a heterocycle-lower-alkyl group.

R<sub>33</sub> is a carboxy group, a lower-alkoxycarbonyl group, a (2-cyanoaryl) oxycarbonyl group, or a substituent expressed by the following formula.

$$R_{34}$$
  $N$   $Y$   $(Xb)$ 

(In the formula (Xb), Y is a carbonyl group or a lower alkylene group. R<sub>34</sub> is an aryl group which may be substituted, a lower alkyl group which may be substituted with a heterocyclic group, an aryl group, or a heterocyclic group.)

The symbol A represents a single bond, a lower alkylene group, or a lower alkenylene group.

 $R_4$ ' is a hydrocarbon group which may be substituted with halogens.  $R_4$ ' includes an alkyl group, an aralkyl group, an alkynyl group, or one of the preceding materials which is substituted with halogen atoms.  $R_4$ ' may be saturated or unsaturated.  $R_4$ ' may be of either a chain form or a ring form. It may be branched in some cases. When  $R_4$ ' is substituted with halogen atoms, the halogen atoms may be any halogens. The number of halogen atoms is not restricted. The symbol n is an integer  $0 \sim 3$ . Therefore, one, two or three  $(R_4$ ')'s may be bonded or no  $R_4$ ' may be bonded.  $R_4$ ' could be bonded at an ortho, meta, or para position in relation to the other substituent. When  $R_{30}$  is a hydrogen atom, n is zero, in other words, no  $R_4$ ' is bonded.

$$R_{36} A \longrightarrow R_{35}$$

$$R_{37} R_{38}$$

$$R_{37}$$

$$(X1)$$

e) 🧅

In the formula (XI), R<sub>35</sub> is a hydrogen atom, an aryl group, a lower-alkoxy-lower-alkyl group, a lower alkyl group, or an aryl-lower-alkyl group.

R<sub>36</sub> is a carboxy group, a lower alkoxycarbonyl group, a heterocycle-lower-alkylamino group, or a heterocycle-lower-alkylcarbamoyl group.

R<sub>37</sub> and R<sub>38</sub> are a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower-alkyl group, an aryl-lower-alkyl group, or an aryl-lower-alkyloxy group, respectively.

The symbol A represents a single bond, a lower alkylene group, or a lower alkenylene group. When R<sub>35</sub> is a lower alkyl group, A is a lower alkylene group, or a lower alkenylene group.

$$R_{40} \longrightarrow R_{39} \qquad (X11)$$

$$R_{37} \longrightarrow R_{38}$$

In the formula (XII), R<sub>37</sub> and R<sub>38</sub> are a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower-alkyl group, an aryl-lower-alkyl group, or an aryl-lower-alkyloxy group, respectively.

R<sub>39</sub> is a lower alkyl group.

R<sub>40</sub> is a hydrogen atom, a lower alkoxycarbonyl group, a lower alkanoyl, a lower alkanesulfonyl group or a carbamoyl group.

NC 
$$R_{38}$$
 (XIII)

.

In the formula (XIII), R<sub>37</sub> and R<sub>38</sub> are a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower-alkyl group, an aryl-lower-alkyl group, or an aryl-lower-alkyloxy group, respectively.

R<sub>7</sub> is a lower alkyl group or a lower cycloalkyl group.

$$R_{41} = \begin{pmatrix} R_{29} \\ R_{37} \end{pmatrix} \qquad (XIV)$$

In the formula (XIV), R<sub>37</sub> and R<sub>38</sub> are a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower-alkyl group, an aryl-lower-alkyl group, or an aryl-lower-alkyloxy group, respectively.

R<sub>7</sub> is a lower alkyl group or a lower cycloalkyl group.

R<sub>41</sub> is a 2-pyridylcarbamoyl group, a 2-carboxy-1-pyrrolidinocarbonyl group, an N-methyl-N-(2-pyridylmethyl) carbamoyl group, a homopiperidinocarbonyl group, a [2-(N-oxo)-pyridylmethyl] carbamoyl group, a 4-(dimethylamino) benzylcarbamoyl group, a piperonylcarbamoyl group, an N-methyl-N-(2-pyridyl) carbamoyl group, a thiomorpholinocarbonyl group, a halosulfonyl group, an aminosulfonyl group, an acylaminosulfonyl group, a lower alkoxycarbonyl group, or a carboxy group.

 $R_{29}$  is a hydrogen atom or a lower alkyl group. When  $R_{41}$  is a lower alkylcarbonyl group or a carboxy group,  $R_{29}$  is a lower alkyl group.

Moreover, the present invention provides the new benzimidazole derivatives, which are expressed by the formulas (VIII) ~ (XIV), and salts thereof.

The benzimidazole derivatives provided by the present invention are produced through the reaction formulas (a)  $\sim$  (f), shown hereafter.

a) (

$$R_{3a}$$
 $N_{A}$ 
 $N_{$ 

$$R_{3b} = R_{3b} = R$$

$$R_{3c} = R_{3c} = R$$

$$R_{3d}$$
 $NO_{2}$ 
 $R_{3d}$ 
 $NH_{2}$ 
 $R_{3d}$ 
 $$R_{3e} \xrightarrow{NO_{2}} R_{3e} \xrightarrow{NH_{2}} R_{3e} \xrightarrow{N}_{NH_{2}} R_{3e} \xrightarrow{N}_{NH$$

 $R_{1a} \sim R_{1f}$  in the reaction formulas are chosen from the previously-mentioned  $R_1$ ,  $R_6$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{17}$ ,  $R_{22}$ ,  $R_{23}$ ,  $R_{27}$ ,  $R_{30}$  or a substituted benzyl group expressed by the next formula.

(In the formula,  $R_{37}$  and  $R_{38}$  represent the same groups as previously-explained, respectively.)  $R_{2a} \sim R_{2f}$  are chosen from the previously-mentioned  $R_2$ ,  $R_7$ ,  $R_{14}$ ,  $R_{18}$ ,  $R_{28}$ ,  $R_{32}$ ,  $R_{35}$ , or  $R_{39}$ . The substituents  $R_{3a} \sim R_{3f}$  are chosen from the substituents expressed by the formula,

wherein in the formula,  $R_{25}$ ,  $R_{26}$ , Y and A represent the same groups as previously-explained, respectively, or previously-mentioned  $R_3$ ,  $R_8$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{15}$ ,  $R_{19}$ ,  $R_{24}$ ,  $AR_{33}$ ,  $AR_{36}$ ,  $NHR_{40}$ , CN, or  $R_{\overline{41}}$ . Moreover, substituents which define  $R_{3a} \sim R_{3f}$  can be interchanged. For example, as illustrated

11)

in the reaction formulas (g) and (h), an ester compound (26) can be altered to an acid compound (27) or an acid halide compound (28). By reacting with an amine or a sulfonamide, a desired benzimidazole may be produced. Or, derivatives can be obtained as illustrated in the reaction formula (i), (j), (k), (l), (m), or (n). These alterations of  $R_{3a} \sim R_{3f}$  can be performed using any process shown in the reaction formulas (a)  $\sim$  (f). A process is chosen based on the stability of  $R_{1a} \sim R_{1f}$  and  $R_{2a} \sim R_{2f}$ , or the ease of isolation.

$$R_{g}O_{2}C$$
 $R_{1a-f}$ 
 $R_{1a-f}$ 
 $R_{1a-f}$ 
 $R_{1a-f}$ 
 $R_{1a-f}$ 
 $R_{1a-f}$ 
 $R_{1a-f}$ 
 $R_{1a-f}$ 
 $R_{1a-f}$ 

(In the reaction formula, Rg represents a lower alkyl group, and  $R_{1a-f}$  and  $R_{2a-f}$  represent the same as previously described.)

$$HO_2C$$
 $R_{1a-f}$ 
 $R_{1a-f}$ 
 $R_{1a-f}$ 
 $R_{1a-f}$ 
 $R_{1a-f}$ 
 $R_{1a-f}$ 
 $R_{1a-f}$ 
 $R_{1a-f}$ 

(In the formula, Z' represents a chlorine atom, or a bromide atom, and  $R_{1a-f}$  and  $R_{2a-f}$  represent the same as previously described.)

$$R_{1a-f}$$
 $R_{1a-f}$ 
 $R_{1a-f}$ 
 $R_{1a-f}$ 
 $R_{1a-f}$ 
 $R_{1a-f}$ 
 $R_{1a-f}$ 
 $R_{1a-f}$ 

(In the formula, R<sub>1a-f</sub> and R<sub>2a-f</sub> represent the same as the previously described.)

11

HO<sub>2</sub>C 
$$\stackrel{N}{\longrightarrow}$$
 R<sub>2</sub>a-f  $\stackrel{R_{1}a-f}{\longrightarrow}$  (31)  $\stackrel{N}{\longrightarrow}$  R<sub>2</sub>a-f  $\stackrel{R_{1}a-f}{\longrightarrow}$  (32)  $\stackrel{R_{1}a-f}{\longrightarrow}$  (33)  $\stackrel{R_{1}a-f}{\longrightarrow}$  (33)

(In the formula, R<sub>1a-f</sub> and R<sub>2a-f</sub> represent the same as previously described.)

In the reaction formula (a), a compound of the formula (1) is processed with a base such as sodium hydride, lithium diisopropylamide, lithium hydrogencarbonate, lithium carbonate, sodium hydrogencarbonate, sodium hydroxide, potassium hydrogencarbonate, potassium carbonate, or potassium hydroxide, and is processed with a compound expressed by R<sub>1a</sub>Z (Z represents a chlorine atom, a bromine atom, toluenesulfonyloxy group, or a methanesulfonyloxy group.) in order to produce a compound of the formula (2). A compound of the formula (2) can be altered to a compound of the formula (3) by a method such as (1) reducing it with reduced iron or zinc under an acidic condition, (2) reducing it with a transition metal catalyst primarily exemplified by palladium, platinum, ruthenium, and nickel under a hydrogen environment, (3) reducing it with a transition metal catalyst primarily exemplified by palladium, platinum, ruthenium, and nickel under a presence of formic acid, and (4) reducing it with sodium hydrosulfite. In many cases when the method (1) is used, a compound of the formula (3) is reduced within the reaction system to directly produce a compound of the formula (4). Some compounds may partially produce a compound of the formula (4) under any condition in the methods (1) through (4). A compound of the formula (4) is produced from a compound of the formula (3) with a carboxylic acid such as acetic acid, p-toluenesulfonic acid, hydrochloric acid, sulfuric acid, or phosphoric acid, sulfonic acid, or an inorganic acid.

In the reaction formula (b), a compound of the formula (5) undergoes a hydrolysis or solvolysis with a base such as lithium hydrogencarbonate, lithium carbonate, lithium hydroxide, sodium hydrogencarbonate, sodium hydrogencarbonate, potassium carbonate, or potassium hydroxide, a carboxylic acid such as acetic acid, p-toluenesulfonic acid, hydrochloric acid, sulfuric acid, or phosphoric acid, sulfonic acid, or an

(1)

inorganic acid and produces a compound expressed by the formula (6). A compound of the formula (6) is processed with a base such as sodium hydride, lithium diisopropylamide, lithium hydrogencarbonate, lithium carbonate, lithium hydride, sodium hydrogencarbonate, sodium carbonate, sodium hydroxide, potassium hydrogencarbonate, potassium carbonate, or potassium hydroxide, and is processed with a compound expressed by R<sub>1b</sub>Z (Z represents a chlorine atom, a bromine atom, toluenesulfonyloxy group, or a methanesulfonyloxy group.) in order to produce a compound of the formula (7). A compound of the formula (7) can be altered to a compound of the formula (8) by a method such as (1) reducing it with reduced iron or zinc under an acidic condition, (2) reducing it with a transition metal catalyst primarily exemplified by palladium, platinum, ruthenium, and nickel under a hydrogen environment, (3) reducing it with a transition metal catalyst primarily exemplified by palladium, platinum, ruthenium, and nickel under a presence of formic acid, and (4) reducing it with sodium hydrosulfite. A compound of the formula (9) is produced from a compound of the formula (8) and a corresponding carboxylic acid, acid chloride, acid bromide, or acid anhydride.

In the reaction formula (c), a compound of the formula (11) is produced from a compound of the formula (10) and a compound expressed by  $R_{1c}NH_2$ . The alteration of a compound of the formula (11) to a compound of the formula (13) is the same as that of a compound of the formula (7) to a compound of the formula (9) in the reaction formula (b).

In the reaction formula (d), a compound of the formula (14) can be altered to a compound of the formula (15) by a method such as (1) reducing it with a transition metal catalyst primarily exemplified by palladium, platinum, ruthenium, and nickel under a hydrogen environment, and (2) reducing it with sodium hydrosulfite. A compound of the formula (15) is processed with a base such as lithium hydrogencarbonate, lithium carbonate, lithium hydroxide, sodium hydrogencarbonate, sodium carbonate, sodium hydroxide, potassium hydrogencarbonate, potassium carbonate, or potassium hydroxide, and with a compound expressed by  $R_{1d}Z$  (Z represents a chlorine atom, a bromine atom, toluenesulfonyloxy group, or a methanesulfonyloxy group.) in order to produce a compound of the formula (2). A compound of the formula (17) is produced from a compound of the formula (16) with a carboxylic acid such as acetic acid, p-toluenesulfonic acid, hydrochloric acid, sulfuric acid, or phosphoric acid, sulfonic acid, or an inorganic acid.

In the reaction formula (e), a compound of the formula (18) can be altered to a compound of the formula (19) by a method such as (1) reducing it with reduced iron or zinc under an acidic condition, (2) reducing it with a transition metal catalyst primarily exemplified by palladium,

platinum, ruthenium, and nickel under a hydrogen environment, (3) reducing it with a transition metal catalyst primarily exemplified by palladium, platinum, ruthenium, and nickel under a presence of formic acid, and (4) reducing it with sodium hydrosulfite. A compound of the formula (20) is produced from a compound of the formula (19) and a corresponding carboxylic acid, acid anhydride, acid chloride, or acid bromide. A compound of the formula (20) is processed with a base such as sodium hydride, lithium diisopropylamide, lithium hydrogencarbonate, lithium carbonate, lithium hydroxide, sodium hydrogencarbonate, sodium carbonate, sodium hydroxide, potassium hydrogencarbonate, potassium carbonate, or potassium hydroxide, and is processed with a compound expressed by R<sub>1e</sub>Z (Z represents a chlorine atom, a bromine atom, toluenesulfonyloxy group, or a methanesulfonyloxy group.) in order to produce a compound of the formula (21).

11)

These methods usually produce a compound of the formula (21) having  $R_{3e}$  at mixed substitution positions of the fifth and sixth or of the fourth and seventh. The materials can be purified by a means such as recrystallization, column chromatography, thin film chromatography, or high speed liquid chromatography.

In the reaction formula (f), a compound of the formula (22) can be altered to a compound of the formula (23) by a method such as (1) reducing it with reduced iron or zinc under an acidic condition, (2) reducing it with a transition metal catalyst primarily exemplified by palladium, platinum, ruthenium, and nickel under a hydrogen environment, (3) reducing it with a transition metal catalyst primarily exemplified by palladium, platinum, ruthenium, and nickel under a presence of formic acid, and (4) reducing it with sodium hydrosulfite. In many cases when the method (1) is used, a compound of the formula (23) forms a ring within the reaction system to directly produce a compound of the formula (24). Some compounds may partially produce a compound of the formula (24) under any condition in the methods (1) through (4). A compound of the formula (24) is produced from a compound of the formula (23) with a carboxylic acid such as acetic acid, p-toluenesulfonic acid, hydrochloric acid, sulfuric acid, or phosphoric acid, sulfonic acid, or an inorganic acid. A compound of the formula (24) can be altered to a benzimidazole compound by using the alteration method from the formula (20) to the formula (21) in the reaction formula (e). These methods usually produce a compound of the formula (25) having R<sub>3f</sub> at mixed substitution positions of the fifth and sixth or of the fourth and seventh. The materials can be purified by a means such as recrystallization, column chromatography, thin film chromatography, or high speed liquid chromatography.

In the reaction formula (g), a compound of the formula (26) undergoes a hydrolysis with a base such as lithium hydroxide, sodium hydroxide, and produces a compound of the formula (27). A compound of the formula (27) is processed with carbonyldiimidazole and then is processed with an amine or a sulfonamide under a presence of a base to further produce benzimidazole derivatives.

In the reaction formula (h), a compound of the formula (27) can be altered to an acid halide expressed by the formula (28) by thionyl chloride, thionyl bromide, phosphorus trichloride, phosphorus pentachloride, or phosphorus oxychloride. Benzimidazole derivatives can be further produced by reacting a compound of the formula (28) with an amine or a sulfonamide.

In the reaction formula (i), a compound of the formula (29) can be processed with titanium tetrachloride to produce a compound of the formula (30).

In the reaction formula (j), a compound of the formula (27) can be processed with an azide, primarily exemplified by diphenylphosporylazide, under a presence of an alcohol, primarily exemplified by t-butanol, to produce a compound of the formula (31). When a compound of the formula (31) is decomposed with an acid, a compound of the formula (32) is produced. A compound of the formula (33) is produced from a compound of the formula (32) and a compound expressed by R<sub>40</sub>Z, wherein Z represents a chlorine atom or a bromine atom.

$$RgO_{2}C + N - R_{2a-f} - HOH_{2}C + N - R_{2a-f}$$

$$R_{1a-f} - R_{2a-f} - R_{2a-f}$$

$$ZH_{2}C + N - R_{2a-f}$$

$$R_{1a-f} - R_{2a-f}$$

$$R_{1a-f} - R_{2a-f}$$

$$R_{1a-f} - R_{2a-f}$$

(In the reaction formula, Rg,  $R_{1a\sim f}$  and  $R_{2a\sim f}$  represent the same as previously described. Z represents a chlorine atom, a bromine atom, toluenesulfonyloxy group, or a methanesulfonyloxy group.)

ZH<sub>2</sub>C 
$$\longrightarrow$$
 R<sub>2a-f</sub> NCH<sub>2</sub>C  $\longrightarrow$  R<sub>1a-f</sub> (I)

R<sub>1a-f</sub> (35)

 $\longrightarrow$  R<sub>2a-f</sub> (36)

 $\longrightarrow$  R<sub>2a-f</sub> (37)

(In the reaction formula, R<sub>1a-f</sub>, R<sub>2a-f</sub> and Z represent the same as previously described.)

(In the reaction formula,  $R_{1a\sim f}$ ,  $R_{2a\sim f}$  and Z represent the same as previously described.)

(In the reaction formula,  $R_{1a-f}$ ,  $R_{2a-f}$  and Z represent the same as previously described.)

In the reaction formula (k), a compound of the formula (26) can be altered by reduction to a compound of the formula (34). Furthermore, a compound of the formula (34) can be altered to a compound of the formula (35) by thionyl chloride, thionyl bromide, phosphorus oxychloride, phosphorus oxychloride, phosphorus oxybromide, phosphorus trichloride, phosphorus pentachloride, methanesulfonyl — chloride, or toluenesulfonyl chloride.

(4)

In the reaction formula (1), a compound of the formula (36) can be produced by processing a compound of the formula (35) with sodium cyanide, or potassium cyanide. A hydrolysis of this material with lithium hydroxide, sodium hydroxide, or potassium hydroxide will produce a carboxylic acid of the formula (37).

In the reaction formula (m), a compound of the formula (38) is obtained by oxidizing a compound of the formula (34), and a compound of the formula (38) is processed with an alkyl-(triphenylphosphoranilidene) acetate so that a compound of the formula (39) is obtained. A hydrolysis of this material with lithium hydroxide, sodium hydroxide, or potassium hydroxide will produce a carboxylic acid of the formula (40). A reaction of a compound of the formula (35), (37) or (40) with an amine or a sulfonylamide will further produce other benzimidazole compounds.

In the reaction formula (n), a reduction of a compound of the formula (39) by a palladium, platinum, ruthenium, or nickel transition metal catalyst under a hydrogen environment or under a presence of formic acid will produce a compound of the formula (41).

A compound expressed by

$$R_{3a} \sim f$$

$$R_{3a} \sim f$$

$$R_{1a} \sim f$$

(wherein, in the reaction formula,  $R_{1a-f}$ ,  $R_{2a-f}$  and  $R_{3a-f}$  represent the same as previously described, and  $R_{4a-f}$  is selected among the previously described  $R_4$ ,  $R_4$ , and  $R_{29}$ ,) can be obtained using

$$R_{3a}$$
 $NO_2$ 
 $NHCOR_{1a}$ 
 $(2')$ 

(wherein, in the reaction formula,  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$  and  $R_{3a}$  represent the same as previously described, and  $R_{4a}$  is selected among the previously described  $R_4$ ,  $R_4$ , and  $R_{29}$ ,)

$$R_{4b}$$
 $R_{3b}$ 
 $NO_2$ 
 $NHCOR_{2b}$ 
(3')

(wherein, in the reaction formula,  $R_{1b}$ ,  $R_{2b}$  and  $R_{3b}$  represent the same as previously described, and  $R_{4b}$  is selected among the previously described  $R_4$ ,  $R_4$ ', and  $R_{29}$ ,)

$$R_{3C}$$

$$R$$

(wherein, in the reaction formula,  $R_{1c}$ ,  $R_{2c}$  and  $R_{3c}$  represent the same as previously described, and  $R_{4c}$  is selected among the previously described  $R_4$ ,  $R_4$ , and  $R_{29}$ ,)

(wherein, in the reaction formula,  $R_{1d}$ ,  $R_{2d}$  and  $R_{3d}$  represent the same as previously described, and  $R_{4d}$  is selected among the previously described  $R_4$ ,  $R_4$ , and  $R_{29}$ ,)

$$R_{3e} \longrightarrow NO_{2} \qquad (6')$$

$$R_{3e} \longrightarrow NH_{2}$$

(wherein, in the reaction formula,  $R_{1e}$ ,  $R_{2e}$  and  $R_{3e}$  represent the same as previously described, and  $R_{4e}$  is selected among the previously described  $R_4$ ,  $R_4$ , and  $R_{29}$ ,) and

$$R_{41}$$
 $R_{3}$ 
 $NO_{2}$ 
 $NHCOR_{21}$ 
 $(7')$ 

(wherein, in the reaction formula,  $R_{1f}$ ,  $R_{2f}$  and  $R_{3f}$  represent the same as previously described, and  $R_{4f}$  is selected among the previously described  $R_4$ ,  $R_4$ , and  $R_{29}$ ,) as a source material for the reaction formulas (a) ~ (f), respectively.

Each intermediate of the above reactions can be also utilized by purifying it as necessary through a purification method used for ordinary synthesis. In other words, a means such as recrystallization, column chromatography, thin film chromatography, or high speed liquid chromatography can be used. The compounds of the present invention, which are the final products of the reactions, can be purified as necessary through an ordinary organic compound \_ purification method. In other words, a means such as recrystallization, column chromatography,

thin film chromatography, or high speed liquid chromatography can be used. Identification of compounds is performed by a method such as NMR spectrum analysis, mass spectrum analysis, IR spectrum analysis, elemental analysis, or melting point measurement.

The descriptions heretofore and hereafter in the present specification explain preferred examples and details of the various definitions included within the present invention.

The word, lower, means a number of carbon atoms for  $1 \sim 6$ , unless otherwise specified. Examples of lower alkyl groups include straight-chain and branched alkyl groups, such as methyl group, ethyl group, n-propyl group, i-propyl group, n-butyl group, i-butyl group, sec-butyl group, t-butyl group, n-pentyl group, i-pentyl group, sec-pentyl group, t-pentyl group, 2-methylbutyl group, n-hexyl group, 1-methylpentyl group, 2-methylpentyl group, 3-methylpentyl group, 4-methylpentyl group, 1-ethylpentyl group, 2-ethylbutyl group, 1,1-dimethylbutyl group, 2,2-dimethylbutyl group, 3,3-demethylbutyl group, and 1-ethyl-1-methylpropyl group. Preferably, they shall have  $1 \sim 3$  carbon atoms.

Alkyl groups with seven or less carbon atoms include straight-chain and branched alkyl groups, such as methyl group, ethyl group, n-propyl group, i-propyl group, n-butyl group, i-butyl group, sec-butyl group, t-butyl group, n-pentyl group, i-pentyl group, sec-pentyl group, t-pentyl group, 2-methylbutyl group, n-hexyl group, 1-methylpentyl group, 2-methylpentyl group, 3-methylpentyl group, 4-methylpentyl group, 1-ethylpentyl group, 2-ethylbutyl group, 3-ethylbutyl group, 1,1-dimethylbutyl group, 2,2-dimethylbutyl group, 3,3-demethylbutyl group, 3-methylhexyl group, 1-methylpentyl group, 2-methylhexyl group, 3-methylhexyl group, 4-methylpentyl group, 5-methylhexyl group, 1-methylpentyl group, 2-methylpentyl group, 3-methylpentyl group, 4-methylpentyl group, 4-me

Alkyl groups with eight or less carbon atoms include straight-chain and branched alkyl groups, such as methyl group, ethyl group, n-propyl group, i-propyl group, n-butyl group, i-butyl group, sec-butyl group, t-butyl group, n-pentyl group, i-pentyl group, sec-pentyl group, t-pentyl group, 2-methylbutyl group, n-hexyl group, 1-methylpentyl group, 2-methylpentyl group, 3-methylpentyl group, 4-methylpentyl group, 1-ethylpentyl group, 2-ethylbutyl group, 3-ethylbutyl group, 1,1-dimethylbutyl group, 2,2-dimethylbutyl group, 3,3-demethylbutyl group, 3-methylpentyl group, 1-methylpentyl group, 2-methylpentyl group, 3-methylpentyl group, 3-methylpentyl group, 3-methylpentyl group, 3-methylpentyl group, 4-methylpentyl group, 4-methylpentyl group, 1,1-dimethylpentyl group, 2,2-dimethylpentyl group, 3,3-dimethylpentyl group, 4,4-dimethylpentyl group, 1-propylbutyl group, n-octyl group,

1-methylheptyl group, 2-methylheptyl group, 3-methylheptyl group, 4-methylheptyl group, 5-methylheptyl group, 6-methylheptyl group, 1-ethylhexyl group, 2-ethylhexyl group, 3-ethylhexyl group, 3-ethylhexyl group, 5-ethylhexyl group, 1,1-dimethylhexyl group, 2,2-dimethylhexyl group, 3,3-dimethylhexyl group, 4,4-dimethylhexyl group, 5,5-dimethylhexyl group, 1-dimethylhexyl group, and 2-dimethylhexyl group, Preferably, they shall have 3 ~ 6 carbon atoms.

Lower alkylenes are alkylenes having six or less carbon atoms, such as methylene, ethylene, propylene, pentylene and hexylene. Preferably, they shall have  $1 \sim 3$  carbon atoms. Lower alkenylenes are alkenylenes having six or less carbon atoms, such as ethenylene, 1-propenylene, 2-propenylene, 1-butenylene, 2-butenylene, 3-butenylene, 1-pentenylene, 2-pentenylene, 3-pentenylene, 4-pentenylene, 1-hexenylene, 2-hexenylene, 3-hexenylene, 4-hexenylene, and 5-hexenylene. Preferably, they shall have  $2 \sim 3$  carbon atoms.

Halogen atoms are fluorine atoms, chlorine atoms, bromine atoms and iodine atoms. Preferred halogen atoms are fluorine atoms, chlorine atoms, and bromine atoms.

Halo-lower-alkyls are straight-chain or branched alkyl groups substituted with fluorine atoms, chlorine atoms, bromine atoms or iodine atoms and having eight or less carbon atoms. Preferably, they shall be straight-chain or branched alkyl groups substituted with fluorine atoms, chlorine atoms, or bromine atoms and having eight or less carbon atoms. More preferably, they shall be straight-chain or branched alkyl groups having 1 ~ 3 carbon atoms. Examples include fluoromethyl group, difluoromethyl group, trifluoromethyl group, chloromethyl group, dichloromethyl group, trichloromethyl group, bromomethyl group, dibromomethyl group, tribromomethyl group, 1-fluoroethyl group, 1-chloroethyl group, 1-bromoethyl group, 2fluoroethyl group, 2-chloroethyl group, 2-bromoethyl group, 1,2-difluoroethyl group, 1,2dichloroethyl group, 1,2-dibromoethyl group, 2,2,2-trifluoroethyl group, heptafluoroethyl group, 1-fluoropropyl group, 1-chloropropyl group, 1-bromopropyl group, 2-fluoropropyl group, 2chloropropyl group, 2-bromopropyl group, 3-fluoropropyl group, 3-chloropropyl group, 3bromopropyl group, 1,2-difluoropropyl group, 1,2-dibromopropyl group, 2,3-difluoropropyl group, 2,3-dichloropropyl group, 2,3-dibromopropyl group, 3,3,3trifluoropropyl group, 2,2,3,3,3-pentafluoropropyl group, 2-fluorobutyl group, 2-chlorobutyl group, 2-bromobutyl group, 4-fluorobutyl group, 4-chlorobutyl group, 4-bromobutyl group, 4,4,4-trifluorobutyl group, 2,2,3,3,4,4,4-pentafluorobutyl group, perfluorobutyl group, 2fluoropentyl group, 2-chloropentyl group, 2-bromopentyl group, 5-fluoropentyl group, 5chloropentyl group, 5-bromopentyl group, perfluoropentyl group, 2-fluorohexyl group, 2chlorohexyl group, 2-bromohexyl group, 6-fluorohexyl group, 6-chlorohexyl group, 6-bromohexyl group, perfluorohexyl group, 2-fluoroheptyl group, 2-chloroheptyl group, 7-fluoroheptyl group, 7-bromoheptyl group, and perfluoroheptyl group.

Lower alkoxyl groups are straight-chain or branched alkyloxy group having six or less carbon atoms. Examples include methoxy group, ethoxy group, n-propyloxy group, i-propyloxy group, i-butyloxy group, i-butyloxy group, i-butyloxy group, n-pentyloxy group, i-pentyloxy group, sec-pentyloxy group, t-pentyloxy group, 2-methylputyloxy group, n-hexyloxy group, i-hexyloxy group, t-hexyloxy group, sec-hexyloxy group, 2-methylpentyloxy group, 3-methylpentyloxy group, 1-ethylbutyloxy group, 2-ethylbutyloxy group, 1,1-dimethylbutyloxy group, 2,2-dimethylbutyloxy group, 3,3-dimethylbutyloxy group, and 1-ethyl1-methylpropyloxy group. Preferable examples are methoxy group, ethoxy group, n-propyloxy group, i-propyloxy group, n-butyloxy group, i-butyloxy group, sec-butyloxy group, and t-butyloxy group. Preferably, they shall have 1 ~ 3 carbon atoms.

Lower cycloalkyls are cycloalkyl groups having 3 ~ 7 carbon atoms. Preferable examples include cyclopropyl group, cyclobutyl group, cyclopentyl group, cyclohexyl group, and cycloheptyl group. More preferable examples are those groups having 1 ~ 4 carbon atoms, such as cyclopropyl group, and cyclobutyl group.

In lower-alkoxy-lower-alkyl groups, a straight-chain or branched alkyl group having eight or less carbon atoms is substituted with a straight-chain or branched alkyloxyl group having eight or less carbon atoms. Examples are methoxymethyl group, methoxyethyl group, methoxybetyl group, methoxybetyl group, methoxybetyl group, methoxybetyl group, methoxybetyl group, methoxybetyl group, ethoxymethyl group, ethoxybetyl group, ethoxybetyl group, ethoxybetyl group, ethoxybetyl group, ethoxybetyl group, propyloxymethyl group, propyloxypetyl group, propyloxypropyl group, propyloxybutyl group, propyloxypetyl group, i-propyloxybetyl group, i-propyloxybetyl group, i-propyloxybetyl group, i-propyloxybetyl group, sec-propyloxymethyl group, sec-propyloxybetyl group, t-propyloxymethyl group, t-propyloxymethyl group, t-propyloxymethyl group, t-propyloxymethyl group, pentyloxymethyl group, pentyloxypropyl group, pentyloxybutyl group, pentyloxymethyl group, pentyloxymethyl group, pentyloxypropyl group, In preferable examples, an alkyloxyl group having 1 ~ 2 carbon atoms is bonded with an alkyl group having 1 ~ 2 carbon atoms.

In tri-lower-alkylsilyl-lower-alkyl groups, a previously explained lower alkyl group is bonded with a trimethylsilyl group, triethylsilyl group, tripropylsilyl group, and so on.

Lower alkylamino groups are straight-chain or branched alkyl amino groups having six or less carbon atoms. Examples include methylamino group, ethylamino group, n-propylamino group, i-propylamino group, n-butylamino group, i-butylamino group, sec-butylamino group, t-butylamino group, n-pentylamino group, i-pentylamino group, sec-pentylamino group, t-pentylamino group, 2-methylbutylamino group, n-hexylamino group, 1-methylpentylamino group, 2-methylpentylamino group, 3-methylpentylamino group, 4-methylpentylamino group, 1-ethylbutylamino group, 2-ethylbutylamino group, 3-ethylbutylamino group, 1,1-dimethylbutylamino group, 2,2-dimethylbutylamino group, 3,3-dimethylbutylamino group, amino group, and 1-ethyl-1-methylpropylamino group, Preferred examples have 1 ~ 4 carbon atoms. Such examples are methylamino group, ethylamino group, n-propylamino group, i-propylamino group, n-butylamino group, i-butylamino group, sec-butylamino group, and t-butylamino group.

Lower alkylthio groups are straight-chain or branched alkylthio groups having six or less carbon atoms. Examples include methylthio group, ethylthio group, n-propylthio group, i-propylthio group, n-butylthio group, i-butylthio group, sec-butylthio group, t-butylthio group, n-pentylthio group, i-pentylthio group, sec-pentylthio group, t-pentylthio group, 2-methylbutylthio group, n-hexylthio group, i-hexylthio group, t-hexylthio group, sec-hexylthio group, 2-methylpentylthio group, 3-methylpentylthio group, 1-ethylbutylthio group, 2-ethylbutylthio group, 1,1-dimethylbutylthio group, 2,2-dimethylbutylthio group, 3,3-dimethylbutylthio group, and 1-ethyl1-1-methylpropylthio group. Preferred examples are methylthio group, ethylthio group, n-propylthio group, i-propylthio group, n-butylthio group, i-butylthio group, sec-butylthio group, and t-butylthio group, which have 1 ~ 4 carbon atoms.

In lower-alkylthio-lower-alkyl groups, the previously defined straight-chain or branched alkyl group having six or less carbon atoms is substituted with the previously defined straight-chain or branched alkylthio group having six or less carbon atoms.

Lower alkyloxycarbonyl groups are straight-chain or branched alkyloxycarbonyl groups whose alkyl section has six or less carbon atoms. Examples include methoxycarbonyl group, ethoxycarbonyl group, n-propyloxycarbonyl group, i-propyloxycarbonyl group, n-butyloxycarbonyl group, i-butyloxycarbonyl group, sec-butyloxycarbonyl group, t-butyloxycarbonyl group, n-pentyloxycarbonyl group, i-pentyloxycarbonyl group, sec-pentyloxycarbonyl group, t-pentyloxycarbonyl group, t-pentyloxycarbonyl group, n-pentyloxycarbonyl group, n-pentyloxyca

hexyloxycarbonyl group, i-hexyloxycarbonyl group, t-hexyloxycarbonyl group, sechexyloxycarbonyl group, 2-methylpentyloxycarbonyl group, 3-methylpentyloxycarbonyl group, 1-ethylbutyloxycarbonyl group, 2-ethylbutyloxycarbonyl group, 1,1-dimethylbutyloxycarbonyl group, 2,2-dimethylbutyloxycarbonyl group, 3,3-dimethylbutyloxycarbonyl group, and 1-ethyl-1-methylpropyloxycarbonyl group. Preferred examples include methoxycarbonyl group, ethoxycarbonyl group, n-propyloxycarbonyl group, i-propyloxycarbonyl group, n-butyloxycarbonyl group, i-butyloxycarbonyl group, sec-butyloxycarbonyl group, and t-butyloxycarbonyl group, which are carbonyl groups bonded with an alkoxy group having 1 ~ 4 carbon atoms.

Lower alkanoyl groups are straight-chain or branched alkylcarbonyl groups whose alkyl section has six or less carbon atoms. Examples include methylcarbonyl group, ethylcarbonyl group, n-propylcarbonyl group, i-propylcarbonyl group, n-butylcarbonyl group, i-butylcarbonyl group, i-pentylcarbonyl group, i-pentylcarbonyl group, i-pentylcarbonyl group, n-pentylcarbonyl group, n-pentylcarbonyl group, n-hexylcarbonyl group, i-hexylcarbonyl group, 2-methylbutylcarbonyl group, i-hexylcarbonyl group, 1-ethylbutylcarbonyl group, 2-methylpentylcarbonyl group, 3-methylpentylcarbonyl group, 1-ethylbutylcarbonyl group, 2-ethylbutylcarbonyl group, 1,1-dimethylbutylcarbonyl group, 2,2-dimethylbutylcarbonyl group, 3,3-dimethylbutylcarbonyl group, and 1-ethyl-1-methylpropylcarbonyl group. Preferred examples are methylcarbonyl group, ethylcarbonyl group, n-propylcarbonyl group, i-propylcarbonyl group, n-butylcarbonyl group, i-butylcarbonyl group, sec-butylcarbonyl group, and t-butylcarbonyl group, which are carbonyl groups bonded to an alkyl group having 1 ~ 4 carbon atoms.

Lower alkanesulfonyl groups are straight-chain or branched alkanesulfonyl groups whose alkyl section has six or less carbon atoms. Examples include methanesulfonyl group, ethanesulfonyl group, 1-propanesulfonyl group, 2-propanesulfonyl group, 1-butanesulfonyl group, 2-butanesulfonyl group, 1,1-dimethylethanesulfonyl group, 1-(2-methylpropane)sulfonyl group, 1-pentanesulfonyl group, 2-pentanesulfonyl group, 3-pentanesulfonyl group, 1-(3-methylbutane)sulfonyl group, 1,1-dimethylpropanesulfonyl group, 1-hexanesulfonyl group, 2-hexanesulfonyl group, 3-hexanesulfonyl group, 1-(2-methylpentane)sulfonyl group, 1-(3-methylpentane)sulfonyl group, 1-(4-methylpentane)sulfonyl group, 2-ethylbutanesulfonyl group, 3-ethylbutanesulfonyl group, 1,1-dimethylbutanesulfonyl group, 2,2-dimethylbutanesulfonyl group, 3,3-dimethylbutanesulfonyl group, and 1-ethyl-1-methylpropanesulfonyl group.

Preferred examples are alkylsulfonyl groups having 1 ~ 4 carbon atoms.

Aryl groups discussed in the present specification have six to ten carbon atoms. Examples include phenyl groups and naphthyl groups. Naphthyl groups cited without any specific prefix include both 1-naphthyl group and 2-naphthyl group. Such aryl groups may contain substituents, such as previously mentioned halogen atoms, lower alkyl groups, cyano groups, nitro groups, and trifluoromethyl groups, on their benzine ring or naphthalene ring.

Examples of arylsulfonyl groups include benzenesulfonyl group, toluenesulfonyl group, naphthalenesulfonyl group and so on, in which the previously described aryl groups are bonded with a sulfonyl group.

Examples of aryl-lower-alkyl groups include benzyl group, 1-phenylethyl group, 2-phenylethyl group, phenylpropyl group, phenylbutyl group, phenylpentyl group, phenylhexyl group, naphthylmethyl group, naphthylpropyl group, naphthylbutyl group, naphthylpentyl group, and naphthylhexyl group, in which the previously described lower alkyl groups are bonded to one of the previously described aryl groups.

Examples of aryl-lower-alkyloxy groups include benzyloxy group, 1-phenylethyloxy group, 2-phenylethyloxy group, phenylpropyloxy group, phenylbutyloxy group, phenylpentyloxy group, phenylhexyloxy group, naphthylmethyloxy group, naphthylethyloxy group, naphthylpropyloxy group, naphthylpropyloxy group, naphthylbutyloxy group, and naphthylpentyloxy group. Furthermore, their benzene ring or naphthalene ring may have substituents.

Examples of arylsulfonyl-lower-alkyl groups include benzenesulfonylmethyl group, toluenesulfonylmethyl group, and naphthalenesulfonylmethyl group, in which the previously described lower alkyl groups are bonded to one of the previously described arylsulfonyl groups.

Examples of arylsulfonylamino groups include benzenesulfonylamino group, toluenesulfonylamino group, and naphthalenesulfonylamino group, in which amino groups are bonded to one of the previously described arylsulfonyl groups.

Examples of aryloxy groups include phenoxy group, 1-naphthoxy group, and 2-naphthoxy group, in which the previously described aryl groups are bonded to an oxygen atom.

Examples of arylcarbonyl groups include phenylcarbonyl group and naphthylcarbonyl group, in which carbonyl groups are bonded to one of the previously described aryl groups.

Examples of arylcarbonylamino groups include phenylcarbonylamino group and naphthylcarbonylamino group, in which amino groups are bonded to one of the previously described arylcarbonyl groups.

Examples of aryl-lower-alkenyl groups include phenylethenyl group and naphthylethenyl group, which contain alkenyl groups having six or less carbon atoms and having the previously described aryl groups as substituents.

Examples of heterocyclic groups include the following; pyridyl group, quinolyl group, isoquinolyl group, thiazolyl group, thiadiazolyl group, benzofuranyl group, dibenzofuranyl group, thianaphthalenyl group, 1H-1,2,3-triazolyl group, 1,2,4-triazolyl group, tetrazolyl group, furil group, thienyl group, pyrrolyl group, imidazolyl group, pyrimidinyl group, indolyl group, and benzimidazolyl group. They also include haloisoquinolyl group and methylisoquinolyl group, in which heterocycles are substituted with previously described halogen atoms or lower alkyl groups.

Examples of heterocycle-lower-alkyl groups include pyridylmethyl group, in which previously described lower alkyl groups are substituted with one of the previously described heterocyclic groups. Haloheterocycle-lower-alkyl groups are the previously described heterocycle-lower-alkyl group whose heterocycle is substituted with halogens.

Examples of heterocycle-lower-alkylamino groups include pyridylmethylamino group, which are amino groups substituted with one of the previously described heterocycle-lower-alkyl groups. Examples of heterocycle-lower-alkylcarbamoyl groups include pyridylmethylcarbamoyl group, which are carbamoyl groups substituted with one of the previously described heterocycle-lower-alkyl groups.

Pyridyl groups cited without any specific prefix include 2-pyridyl group, 3-pyridyl group, and 4-pyridyl group, and do not have a specifically defined bonding position. The same applies to other heterocycles. Heterocycles without prefix do not have a specifically defined bonding position.

Examples of lower-alkylene-jioxybenzyl groups are methylenedioxybenzyl group, ethylenedioxybenzyl group and propylenedioxybenzyl group.

Preferred "heterocycles" are saturated or unsaturated monocycles or polycycles having at least one hetero atom such as an oxygen atom, sulfur atom, and nitrogen atom.

More preferred examples include the heterocycles listed hereinbelow:

Seven- to twelve-membered, or preferably nine- or ten-membered, unsaturated fused heterocyclic groups having one to five nitrogen atoms (preferably, bicyclic groups); Examples include indolyl, isoindolyl, indolizinyl, benzimidazolyl, quinolyl, isoquinolyl, indazolyl, benzotriazolyl, tetrazolopyridyl, tetrazolopyridazinyl (for example, tetrazolo[1,5-b]pyridazinyl), and dihydrotriazolopyridazinyl.

- Seven- to twelve-membered, or preferably nine- or ten-membered, unsaturated fused heterocyclic groups having one to three sulfur atoms (preferably, bicyclic groups) or their S,S-dioxides; Examples include dithianaphthalenyl (for example, 4H-1,3-dithianaphthalenyl, and 1,4-dithianaphthalenyl), benzothiaphenyl, and their S,S-dioxides (for example, benzo[a]thiaphenyl, its S,S-dioxides, benzo[b]thiaphenyl, and its S,S-dioxides).
- Three- to eight-membered, or preferably five- or six-membered, unsaturated heteromonocyclic groups having one to four nitrogen atoms; Examples include pyrrolyl, pyrrolinyl, imidazolyl, pyridazinyl, pyridyl and its N-oxides, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazolyl (for example, 4H-1,2,4-triazolyl, 1H-1,2,3-triazolyl, and 2H-1,2,3-triazolyl), tetrazolyl (for example, 1H-tetrazolyl, and 2H-tetrazolyl), and dihydrotriazinyl (for example, 4,5-dihydro-1,2,4-triazinyl, and 2,5-dihydro-1,2,4-triazinyl).
- Three- to eight-membered, or preferably five- or six-membered, saturated heteromonocyclic groups having one to four nitrogen atoms; Examples include azetidinyl, pyrrolidinyl, imidazolizinyl, imidazolidinyl, piperidinyl, and pyrazolidinyl, piperazinyl.
- Seven- to twelve-membered, or preferably nine- or ten-membered, unsaturated fused heterocyclic groups having one or two oxygen atoms and one to three nitrogen atoms (preferably, bicyclic groups); Examples include benzoxazolyl, and benzoxdiazolyl.
- Three- to eight-membered, or preferably five- or six-membered, unsaturated heteromonocyclic groups having one or two oxygen atoms and one to three nitrogen atoms; Examples include oxazolyl, isooxazolyl, and oxadiazolyl (for example, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, and 1,2,5-oxadiazolyl).
- Three- to eight-membered, or preferably five- or six-membered, saturated heteromonocyclic groups having one or two oxygen atoms and one to three nitrogen atoms; Examples include morpholinyl.
- Seven- to twelve-membered, or preferably nine- or ten-membered, unsaturated fused heterocyclic groups having one or two sulfur atoms and one to three nitrogen atoms (preferably, bicyclic groups); Examples include benzothiazolyl, and benzothiadiazolyl.
- Three- to eight-membered, or preferably five- or six-membered, unsaturated heteromonocyclic groups having one or two sulfur atoms and one to three nitrogen atoms; Examples include thiazolyl, 1,2-thiazolyl, thiazolyl, and thiadiazolyl (for example, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl and 1,2,3-thiadiazolyl).

- Three- to eight-membered, or preferably five- or six-membered, saturated heteromonocyclic groups having one or two sulfur atoms and one to three nitrogen atoms; Examples include thiazolyl.
- Three- to eight-membered, or preferably five- or six-membered, unsaturated heteromonocyclic groups having one sulfur atom; Examples include thienyl.

Preferred examples of "esterificated carboxy groups" include the materials listed hereinbelow.

Preferred examples of the ester sections of esterificated carboxy groups include lower alkylester (e.g., methylester, ethylester, propylester, isopropylester, butylester, sobutylester, tertiary butylester, pentylester, and hexylester), wherein these alkylesters may contain at least one appropriate substituent, whose examples are lower alkanoyloxy(lower)alkylester [e.g., acetoxymethylester, propyonyloxymethylester, butyryloxymethylester, hexanoyloxymethylester, 1-(or 2-)acetoxyethylester, 1-(or 2-, or 3-)acetoxypropylester, 1-(or 2-, or 3-, or 4-)aetoxybutylester, 1-(or 2-)propyonyloxyethylester, 1-(or 2-, or 3-)propyonyloxypropylester, 1-(or 2-)butyryloxyethylester, 1-(or 2-)isobutyryloxyethylester, 1-(or 2-)pivaloyloxyethylester, 1-(or 2-)hexanoyloxyethylester, isobutyryloxymethylester, 2-ethylbutyryloxymethylester, 3,3dimethylbutyryloxymethylester, and 1-(or 2-)pentanoyloxyethylester], lower-alkanesulfonyl-(lower)-alkylester (e.g., 2-mesylethylester), mono-(or di- or tri-)halo-(lower)-alkylester (e.g., 2iodo-ethylester, and 2,2,2-trichloroethylester); lower-alkoxycarbonyloxy-(lower)-alkylester [e.g., methoxycarbonyloxymethylester, ethoxycarbonyloxymethylester, propoxycarbonyloxymethylester, tertiary butoxycarbonyloxymethylester, 1-(or 2-)methoxycarbonyloxyethylester, 1-(or 2-)ethoxycarbonyloxyethylester, and )isopropoxycarbonyloxyethylester], phthalidylidene-(lower)-alkylester, or (5-lower-alkyl-2-oxo-1,3-dioxole-4-yl)-(lower)-alkylester [e.g., (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxole-4-yl)methylester, (5ethyl-2-oxo-1,3-dioxole-4-yl)methylester, and (5-propyl-2-oxo-1,3-dioxole-4-yl)ethylester]; lower alkenylester (e.g., vinylester and allylester); lower alkynylester (e.g., ethynylester and propynylester); al-(lower)-alkylester which may have at least one appropriate substituent (e.g., benzylester, 4-methoxybenzylester, 4-nitrobenzylester, phenethylester, tritylester, benzhydrorylster, bis(methoxyphenyl)methylester, 3,4-dimethoxybenzylester, and 4-hydroxy-3,5-ditertiarybutylbenzylester); arylester which may have at least one appropriate substituent (e.g., phenylester, 4-chlorophenylester, tolylester, benzhydrilester, bis(methoxyphenyl)methylester, 3,4-dimethoxybenzylester, and 4-hdroxy3,5,ditertiarybutylbenzylester); arylester which may have at least one appropriate substituent (e.g., phenylester, 4-chlorophenylester, tolylester, tertiarybutylphenylester, xylylester, mesithylester and cumenylester); and phthalidylester.

Preferred examples of thus-defined protected and esterificated carboxy groups include lower-alkoxycarbonyl and phenyl (or nitrophenyl) (C1-C4). The most preferred examples include methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl and benzyloxycarbonyl.

Preferred "amidized carboxy groups" include the following. carbamoyl group,

mono- or di-lower-alkylcarbamoyl groups (lower alkyl groups may be those which are described heretofore.) [e.g., methylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, isopropylcarbamoyl, n-butylcarbamoyl, i-butylcarbamoyl, and N-methyl-N-(pyridylmethyl)carbamoyl],

aryl-lower-alkylcarbamoyl groups (aryl groups and lower alkyl groups may be those which are described heretofore.) [e.g., benzylcarbamoyl, 3,4-methylendiozybenzylcarbamoyl, diaminobenzylcarbamoyl, and phenethylcarbamoyl],

cyclo-lower-alkylcarbamoyl groups having three to seven carbon atoms (cyclo-lower-alkyl groups may be those which are described heretofore.) [e.g., cyclopropylcarbamoyl, cyclobutylcarbamoyl, cyclopentylcarbamoyl, and cyclohexylcarbamoyl,

arylcarbamoyls (aryl groups may be those which are described heretofore.) [e.g., phenylcarbamoyl and naphthylcarbamoyl],

heterocyclecarbamoyl groups (heterocycles may be those which are described heretofore.) [e.g., thiazolylcarbamoyl, thiadiazolylcarbamoyl, pyridylcarbamoyl, triazolylcarbamoyl, tetrazolylcarbamoyl, N-methyl-N-pyridynecarbamoyl, and morpholinocarbamoyl],

heterocycle-lower-alkylcarbamoyl groups (heterocycle-lower-alkyl groups may be those which are described heretofore.) [e.g., morpholinoethylcarbamoyl, pyridylmethylcarbamoyl, and methylenedioxybenzylcarbamoyl],

N-di-substituent-carbamoyl whose nitrogen atoms are part of nitrogen-containing heterocycle (e.g., morpholinocarbonyl, thiomorphoninocarbonyl, 1-perhydroazevinylcarbonyl, 1,1-dioxothiazolidinecarbamoyl, piperidinocarbonyl, 1-piperazinylcarbonyl, 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperadinylcarbonyl, 4-methyl-1-piperadinylcarbonyl, and carboxypyrrolidinocarbonyl), and

substituted sulfonylcarbamoyl groups.

Examples of substituents of said substituted sulfonylcarbamoyl groups include the previously mentioned alkyl groups having eight or less carbon atoms, halo-lower-alkyl groups, aryl-lower-alkyl groups, hydroxy-lower-alkyl groups, tri-lower-alkyl groups, lower-alkoxy-lower-alkoxyl groups, lower-alkylthio-lower-alkyl groups, heterocyclic groups, and aryl groups. Said aryl groups may be substituted with the previously described halogen atoms, lower alkyl groups, halo-lower-alkyl groups, lower alkoxy groups, or nitro groups. Concrete examples include naphthylsulfonylcarbamoyl, benzenesulfonylcarbamoyl, nitrobenzenesulfonylcarbamoyl, trihalobenzenesulfonylcarbamoyl, loweralkoxybenzenesulfonylcarbamoyl, halobenzenesulfonylcarbamoyl, mono- or di-loweralkylbenzenesulfonylcarbamoyl, 1- ~ 8-carbon-atom-alkylsulfonylcarbamoyl (tbutylsulfonylcarbamoyl, butylsulfonylcarbamoyl, propyl sulfonylcarbamoyl, isopropyl sulfonylcarbamoyl,, methylsulfonylcarbamoyl, octylsulfonylcarbamoyl, pentylsulfonylcarbamoyl, isopentylsulfonylcarbamoyl, and hexylsulfonylcarbamoyl), trihalo(lower)alkylsulfonylcarbamoyl, phenyl(lower)alkylsulfonylcarbamoyl, tri-loweralkylsulfonylcarbamoyl, lower-alkylthio-lower-alkylsulfonylcarbamoyl, loweralkoxy(lower)alkylsulfonylcarbamoyl, and quinolylsulfonylcarbamoyl.

Examples of excellent "acyl groups" include aliphatic acyl, aromatic acyl, heterocyclic acyl, and aliphatic acyl which is substituted with an aromatic group or a heterocyclic group and which is derived from carboxylic acid, carboxylic acid, sulfonic acid, or carbamic acid.

These aliphatic acyls may be saturated or unsaturated, and non-cyclic or cyclic. Examples include alkanoyl such as lower alkanoyl (e.g., formyl, acetyl, propyonyl, putylyl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, pivaloyl, and hexanoyl), alkylsulfonyl such as lower alkylsulfonyl (e.g., mesyl, ethylsulfonyl, propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, putylsulfonyl, isoputylsulfonyl, pentylsulfonyl and hexysulfony), carbamoyl, N-alkylcarbamoyl (e.g., methylcarbamoyl, and ethylcarbamoyl), alkoxycarbonyl such as lower alkoxycarbonyl (e.g., methoxycarbonyl,

ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, butoxycarbonyl, and tertiarybutoxycarbonyl), alkenyloxycarbonyl such as lower alkenyloxycarbonyl (e.g., vinyloxycarbonyl, and allyloxycarbonyl), alkenoyl such as lower alkenoyl (e.g., acryloyl, metaacryloyl, and crotonoyl), cycloalkanecarbonyl such as cyclo(lower)alkanecarbonyl (e.g., cyclopropanecarbonyl, cyclopentanecarbonyl, and cyclohexanecarbonyl).

Examples of aromatic acyls include C6-C10 (e.g., benzoyl, toloyl, and xyloyl), N-(C6-C10)arylcarbamoyl (e.g., N-phenylcarbamoyl, N-tolylcarbamoyl, and N-naphthylcarbamoyl), and C6-C10arenesulfonyl (e.g., benzenesulfonyl, and tosyl).

Examples of heterocycloacyls include heterocyclocarbonyl; heterocyclo(lower)alkanoy (e.g., heterocycloacetyl, heterocyclopropanoyl, heterocyclobutanoyl, heterocyclopentanoyl, and heterocyclohexanoyl); heterocyclo(lower)alkenoyl (e.g., heterocyclopropenoyl, heterocyclobutenoyl, heterocyclopentanoyl, and heterocyclohexenoyl); heterocycloglyoxyloyl; heterocyclosufinyl, and heterocyclosulfonyl.

Examples of aliphatic acyls which are substituted with an aromatic group include alkyxycarbonyls such as phenyl(lower)alkyxycarbonyl (e.g., benzyloxycarbonyl and phenethyloxycarbonyl).

These acyl groups may be further substituted with at least one appropriate substituent such as nitro. Preferred acyls having such substituents include nitroaralkoxycarbony (e.g., nitrobenzyloxycarbonyl).

Excellent salts of the benzimidazole derivatives of the present invention are ordinary non-toxic pharmaceutically acceptable salts. Examples include salts with an alkaline metal such as sodium and potassium, salts with an alkaline earth metal such as calcium and magnesium, salts with an inorganic base such as ammonia salt, organic amine salts such as triethylamine, pyridine, picoline, ethanolamine, triethanolamine, dicyclohexylamine, and N,N'-dibenzylethyleneamine, salts with an inorganic acid such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, and phosphoric acid, salts with an organic carboxylic acid such as formic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, maleic acid, and tartaric acid, addition salts with a sulfonic acid such as methanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, and p-toluenesulfonic acid, and salts with a base or addition salts with an acid such as a basic or acidic amino acid such as arginine, asparagic acid, and glutaminic acid.

Compounds of the present invention may have one or more asymmetric centers. Hence, such compounds can exist as an enantiomer or a diastereomer. Furthermore, some of the

compounds of the formulas having an alkenyl group can exist as a cis-isomer or trans-isomer. The present invention includes mixtures of isomers and each isomer of all of these cases.

Compounds of the present invention may exist in a form of tautomer. The present invention includes mixtures of tautomers and each tautomer.

را باشامیده باشد

11. 1 1 18

Compounds and salts thereof of the present invention may take a form of a solvate. This is also included in the coverage of the present invention. Preferably, examples of a solvate include hydrates and ethanol solvates.

Among actual compounds of the present invention, examples of benzimidazole derivatives expressed by the formula (IX) include the following; 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-ethylbenzimidazole, 5-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 5-(4-chlorobenzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(2chlorobenzyl)-2-methyl-5-(2-naphthlenesulfonylcarbamoyl)benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-methanesulfonylcarbamoyl-1-(2chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(1octanesulfonylcarbamoyl)benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(2propanesulfonylcarbamoyl)benzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-(1butanesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2.4dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-(1butanesulfonylcarbamoyl)-2-ethylbenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4ylmethyl)-2-trifluoromethylbenzimidazole, 5-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4ylmethyl)-2-trifluoromethylbenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-cyclopropyl-1-(2fluorobenzyl)benzimidazole, N-benzenesulfonyl-3-[1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-yl]acrylamide, N-benzenesulfonyl-2-[1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6yl]acetoamide, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(2-naphthlenesulfonylcarbamoyl)benzimidazole. 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(1-naphthlenesulfonylcarbamoyl)benzimidazole, 6-(4chlorobenzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 6-(3chlorobenzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 5benzenesulfonylcarbamoyl-2-benzyl-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole, 6benzenesulfonylcarbamoyl-2-benzyl-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole, 6benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-trifluoromethanesulfonylcarbamoylbenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-(4-

```
methoxy benzenesul fonyl carbamoyl) - 2-methyl benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl) - 2-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-methyl-6-(\alpha-met
    toluenesulfonylcarbamoyl)benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-(2.5-
    dimethylbenzenesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzil)-2-methyl-6-(4-
    nitrobenzenesulfonylcarbamoyl)benzimidazole, 1-(2-chlorobenzil)-2-methyl-6-[4-
    (trifluoromethyl)benzenesulfonylcarbamoyl]benzimidazole, 6-(2-
    chlorobenzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 6-
   benzenesulfonylcarbamoyl-2-benzyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)benzimidazole, 5-
   benzenesulfonylcarbamoyl-2-benzyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)benzimidazole, 6-
   benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-hydroxybenzimidazole, 6-
   benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-mercaptobenzimidazole, 6-
   benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methoxybenzimidazole, 6-
   benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-carboxylbenzimidazole, 6-
  benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methylaminobenzimidazole, 2-amino-6-
  benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)benzimidazole, 6-
  benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-n-propylbenzimidazole, 6-
  benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-n-heptylbenzimidazole, 6-
 ,benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-chloromethylbenzimidazole, 6-
  benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methoxybenzimidazole, 6-
 benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-i-propylbenzimidazole, 6-
 benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methylthiobenzimidazole, 6-
 benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-n-ethylthiobenzimidazole, 6-
 benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-n-propylthiobenzimidazole, 6-
 benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-n-hexylthiobenzimidazole, 6-
 benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)benzimidazole, 6-
benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2,4-difluorobenzyl)-2methylbenzimidazole, 6-
benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-phenylbenzimidazole, 6-
benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole, 6-
benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-benzylbenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-
methyl-1-(4-nitrobenzyl)benzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(4-benzyloxybenzyl)-2-
methylbenzimidazole, 6-benzenesulfonylaminomethyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-
methylbenzimidazole, N-benzenesulfonyl-3-[1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-
yl]propionamide, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-[4-(1,2,3-thiadiazole-4-yl)benzyl] —
```

```
benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(8-quinolinesulfonylcarbamoyl)benzimidazole, 6-
 (4-t-butylbenzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 6-
 benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole, 5-
 benzenesulfonylcarbamoyl-2-methylbenzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-(1-
 butanesulfonylcarbamoyl)-2-methoxylmethylbenzimidazole, 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-(1-
 butanesulfonylcarbamoyl)-2-methoxylmethylbenzimidazole, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-
 (2,4-dichlorobenzyl)-2-methoxylmethylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(1-
 propanesulfonylcarbamoyl)benzimidazole, 6-ethanesulfonylcarbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-
 methylbenzimidazole, 6-(propanesultam-1-ylcarbonyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-
methylbenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-
cyclopropylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(1-pentanesulfonylcarbamoyl)
benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-[(3-methylbutane) sulfonylcarbamoyl]
benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-(1-hexanesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole, 7-
(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(2-
chlorobenzyl)-2-methyl-6-[1-[3-(trimethylsilyl)propane]sulfonylcarbamoyl]benzimidazole, 4-(1-
butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(4-
benzyloxybenzyl)-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole, 6-(1-
butanesulfonylcarbamoyl)-1-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole, 6-(1-
ethanesulfonylcarbamoyl)-1-[(2'-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole, 6-(1-
butanesulfonylcarbamoyl)-1-[(3-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole, 1-(2-
chlorobenzyl)-6-[(2-methoxyethane)sulfonylcarbamoyl]-2-methylbenzimidazole, 1-(2-
chlorobenzyl)-6-(1-hexanesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-
2-methyl(1-pentanesulfonylcarbamoyl)benzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-ethyl-6-[1-[3-
(methylthio)propane]sulfonylcarbamoyl]benzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(1-
pentanesulfonylcarbamoyl)benzimidazole, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2.4-
dichlorobenzyl)-2-ethylbenzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-[1-(3-methyl)
butanesulfonylcarbamoyl]benzimidazole, 5-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-
dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-5-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-
2-ethylbenzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(2-methoxyethanesulfonylcarbamoyl)
benzimidazole, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-ethyl-1-[4-(4-fluorobenzyloxy)benzyl]
benzimidazole, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-[4-(3,4-dichlorobenzyloxy)benzyl]-2-
ethylbenzimidazole, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-[sec-(2,4-dichlorophenethyl)]-2-
methylbenzimidazole, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-[4-(2-pyridyl)benzyl]-2-
```

methylbenzimidazole, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2,4-dimethylbenzimidazole, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methyl-1-(4-phenoxybenzyl) benzimidazole, 6-(butanesulfonylcarbamoyl)-2-methyl-1-(2-pyridylmethyl)benzimidazole, 1-[(4-benzoylamino)benzyl]-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzyl]benzimidazole, 1-[(4-benzoyl) benzyl]-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methyl-[4-(2-phenylethenyl)benzyl]benzimidazole, 1-(dibenzofuran-2-ylmethyl)-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-hydroxybenzimidazole, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methyl-1-[3-(4-bromoisoquinolyl)methyl]benzimidazole.

Examples of the actual compounds expressed by the formula (X) include the following; 1-(2-cyanobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-2-N-propyl-1-(2-pyridylmethyl)benzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-1-methyl-2-n-propylbenzimidazole, 1-nbutyl-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2methylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-1-(2-methoxybenzyl)-2-methylbenzimidazole, 6ethoxycarbonyl-1-(4-methoxybenzyl)-2-methylbenzimidazole, 1-[2-(benzenesulfonylmethyl) benzyl]-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 1-(2- cyanobenzyl)-6-(2cyanobenzyloxycarbonyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(biphenyl-2-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2methylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-naphthylmethyl)benzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-ethylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-2-n-propyl-1i-propylbenzimidazole, 2-benzyl-6-ethoxycarbonyl-1-methylbenzimidazole, 6-carboxy-1methyl-2-n-propylbenzimidazole, 6-carboxy-2-n-propyl-1-i-propylbenzimidazole, 1-n-butyl-6carboxy-2-n-propylbenzimidazole, 6-carboxy-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-methylbenzimidazole, 6-carboxy-1-(2-methoxybenzyl)-2methylbenzimidazole, 6-carboxy-1-(4-methoxybenzyl)-2-methylbenzimidazole, 6-carboxy-2methyl-1-[2-(benzenesulfonylmethyl)benzyl]benzimidazole, 6-carboxy-1-(2-cyanobenzyl)-2methylbenzimidazole, 6-carboxy-1-(biphenyl-2-ylmethyl)-2-methylbenzimidazole, 6-carboxy-2methyl-1-(2-naphthylmethyl)benzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2ethylbenzimidazole, 5-carboxy-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole, 1-(biphenyl-4ylmethyl)-6-carboxy-2-trifluoromethylbenzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-5-carboxy-2trifluoromethylbenzimidazole, 5-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 2-benzyl-5ethoxycarbonylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole, 5-

```
ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole, 5-ethoxycarbonyl-2-
trifluoromethylbenzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-
trifluoromethylbenzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-5-ethoxycarbonyl-2-
trifluoromethylbenzimidazole, 1-methyl-2-n-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]
benzimidazole, 2-n-propyl-1-i-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-n-butyl-
2-n-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 2-benzyl-1-methyl-6-[(2-
pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(2-methoxybenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)
carbamoyl]benzimidazole, 1-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]
benzimidazole, 1-[2-(benzenesulfonylmethyl)benzyl]-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]
benzimidazole, 1-(2-cyanobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-
(biphenyl-2-ylmethyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 2-methyl-1-(2-
naphthylmethyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-
ethyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)-6-[(2-
pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)-5-[(2-pyridylmethyl)
carbamoyl]benzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]
benzimidazole, 1-(4-benzyloxybenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole,
2-methyl-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 2-
methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-1-[4-(1,2,3-thiadiazole-4-yl)benzyl]benzimidazole, 2-
methyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-benzenesulfonyl-2-methyl-6-[(2-
pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-benzenesulfonyl-2-methyl-5-[(2-pyridylmethyl)
carbamovl]benzimidazole, 2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]
benzimidazole, 2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 2-
methyl-1-(2-phenylethyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 2-methyl-1-(2-
phenylethyl)-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(4-aminobenzyl)-2-methyl-6-[(2-
pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(4-aminobenzyl)-2-methyl-5-[(2-pyridylmethyl)
carbamoyl]benzimidazole, 1-[4-(benzenesulfonylamino)benzyl]-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)
carbamoyl]benzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)aminomethyl]
benzimidazole, 2-benzyl-6-carboxy-1-methylbenzimidazole, 4-ethoxycarbonyl-2-
methylbenzimidazole, 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 1-(4-
benzyloxybenzyl)-6-carboxy-2-methylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-1-[(2'-cyanobiphenyl-4-
yl)methyl]-2-methylbenzimidazole, 6-carboxy-1-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-
methylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-1-[(2'-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-
methylbenzimidazole, 6-carboxy-1-[(2'-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole, 6-
```

ethoxycarbonyl-1-[(3-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole, 6-carboxy-1-[(3fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-5-ethoxycarbonyl-2ethylbenzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-5-carboxy-2-ethylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-2-ethyl-1-[4-(4-fluorobenzyloxy)benzyl]benzimidazole, 6-carboxy-2-ethyl-1-[4-(4fluorobenzyloxy)benzyl]benzimidazole, 1-[4-(3,4-dichlorobenzyloxy)benzyl]-6-ethoxycarbonyl-2-ethylbenzimidazole, 6-carboxy-1-[4-(3,4-dichlorobenzyloxy)benzyl]-2-ethylbenzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-6-(n-butylcarbamoyl)-2-ethylbenzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(thiazole-2-ylcarbamoyl)benzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(2-pyridylcarbamoyl) benzimidazole, 1-[sec-(2,4-dichlorophenethyl)]-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 6carboxy-1-[sec-(2,4-dichlorophenethyl)]-2-methylbenzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(phenylcarbamoyl)benzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(1,3,4-thadiazole-2ylcarbamoyl)benzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(tetrazole-5-ylcarbamoyl) benzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(1,3,4-thadiazole-3-ylcarbamoyl)benzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-(1,3,4-triazole-2-ylcarbamoyl)benzimidazole, 1-(4biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(3-pyridylcarbamoyl)benzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(4-pyridylcarbamoyl)benzimidazole, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-2,4-dimethyl-6methoxycarbonylbenzimidazole, 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2,4-dimethylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(4-phenoxybenzyl)benzimidazole, 6-carboxy-2-methyl-1-(4-phenoxybenzyl)benzimidazole, phenoxybenzyl)benzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-pyridylmethyl)benzimidazole, 6-carboxy-2-methyl-1-(2-pyridylmethyl)benzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(4nitropenzyl)benzimidazole, 1-(4-aminobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 1-[(4benzoylamino)benzyl]-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 1-[(4-benzoylamino)benzyl]-6-carboxy-2-methylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[4-(2-phenylethenyl)benzyl] benzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[4-(2-phenylethyl)benzyl]-benzimidazole, 6carboxy-2-methyl-1-[4-(2-phenylethyl)benzyl]-benzimidazole, 1-[(4-benzoyl)benzyl]-6ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 1-[(4-benzoyl)benzyl]-6-carboxy-2methylbenzimidazole, 6-carboxy-2-methyl-[4-(2-phenylethneyl)benzyl]benzimidazole, 1-(dibenzofuran-2-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 6-carboxy-1-(dibenzofuran-2-ylmethyl)-2-methylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2quinolylmethyl)benzimidazole, 6-carboxy-2-methyl-(2-quinolylmethyl)benzimidazole, 1-(2,4dichlorobenzyl)-2-hydroxy-6-ethoxycarbonylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[3-(4-bromoisoquinolyl)methyl]benzimidazole, and 6-carboxy-2-methyl-[3-(4bromoisoquinolyl)methyl]benzimidazole.

Actual examples of the actual benzimidazole derivatives expressed by the formula (XI) include the following; 1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-phenylbenzimidazole, 2-benzyl-5carboxy-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole, 2-benzyl-6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl) benzimidazole, 2-benzyl-5-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)benzimidazole, 2-benzyl-6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)benzimidazole, 2-benzyl-1-(2-chlorobenzyl)-6ethoxycarbonylbenzimidazole, 2-benzyl-1-(2-chlorobenzyl)-5-ethoxycarbonylbenzimidazole, 2benzyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonylbenzimidazole, 2-benzyl-1-(2,4dichlorobenzyl)-5-ethoxycarbonylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6acetate, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-methylacrylate, 1-(2-chlorobenzyl)-2methylbenzimidazole-6-acrylate, 1-(2-chlorobenzyl)-6-[2-(pyridylmethyl)carbamoyl] benzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methoxymethylbenzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-methoxymethylbenzimidazole, 1-(4-benzyloxybenzyl)-6ethoxycarbonyl-2-methoxymethylbenzimidazole, 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-carboxy-2methoxymethylbenzimidazole, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2methoxymethylbenzimidazole, and 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2methoxymethylbenzimidazole.

Actual examples of the actual benzimidazole derivatives expressed by the formula (XII) include the following; 6-t-butoxycarbonylamino-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-mesylamino-2-n-propylbenzimidazole, 6-acetylamino-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole, 6-amino-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propyl-6-ureidobenzimidazole, 6-t-butoxycarbonylamino-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, and 6-(1-butanesulfonylamino)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole.

Actual examples of the actual benzimidazole derivatives expressed by the formula (XIII) include the following; 1-(2-chlorobenzyl)-6-cyano-2-cyclopropylbenzimidazole, and 1-(2-chlorobenzyl)-6-cyano-2-n-propylbenzimidazole. Actual examples of the actual benzimidazole derivatives expressed by the formula (VI) include the following; 1-(2-chlorobenzyl)-6-(4-dimethylaminophenylmethylcarbamoyl)-2-n-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propyl-6-thiomorpholinocarbonylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-cyclopropyl-6-(2-pyridylcarbamoyl)benzimidazole, 6-(2-carboxy-1-pyrrolidinocarbonyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-[N-methyl-N-(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-2-n-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-piperonylcarbamoyl-2-n-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-[N-chlorobenzyl)-6-(N-c

methyl-N-(2-pyridyl)carbamoyl]-2-n-propylbenzimidazole, 2-n-butyl-1-(2-fluorobenzyl)-6-[N-methyl-N-(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 2-cyclopropyl-1-(2-fluorobenzyl)-6-(piperonylcarbamoyl)benzimidazole, 2-[[1-(2-chlorobenzyl)-2-ethylbenzimidazole-6-yl]carbonylaminomethyl]pyridine-1-oxide, and 1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methyl-6-(2-pyridylcarbamoyl)benzimidazole.

Moreover, the present invention includes the new benzimidazole derivatives listed hereinbelow. Such benzimidazole derivatives are as follows; 1-(2-bromobenzyl)-6ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-1-(2-fluorobenzyl)-2-npropylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-1-(4-fluorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole, 6ethoxycarbonyl-1-(3-fluorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole, 1-(2,6-dichlorobenzyl)-6ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole, 1-(3-methylbenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-npropylbenzimidazole, 2-cyclopropyl-6-ethoxycarbonyl-1-(2-fluorobenzyl)benzimidazole, 1-(2chlorobenzyl)-2-cyclobutyl-6-ethoxycarbonylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6ethoxycarbonyl-2-n-pentylbenzimidazole, 5-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-npropylbenzimidazole, 6-carboxy-1-(3-methylbenzyl)-2-n-propylbenzimidazole, 2-n-butyl-7carboxy-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole, 6-carboxy-1-(2-fluorobenzyl)-2cyclopropylbenzimidazole, 2-n-butyl-6-carboxy-1-(2-fluorobenzyl)benzimidazole, 1-(2chlorobenzyl)-6-chlorocarbonyl-2-cyclopropylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6morpholinocarbamoyl-2-n-propylbenzimidazole, 2-n-butyl-1-(2-chlorobenzyl)-6-[(2pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 2-n-butyl-5-carbamoyl-1-(2chlorobenzyl)benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-cyclopropyl-6morpholinocarbonylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-cyclopropyl-6-[(2-pyridylmethyl) carbamoyl]benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-cyclobutyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl] benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-phenylcarbamoyl-2-n-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propyl-6-[(4-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propyl-6-[(3pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(3-methylbenzyl)-2-n-propyl-6-[(2-pyridylmethyl) carbamoyl]benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-ethyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl] benzimidazole, 2-n-butyl-1-(2-chlorobenzyl)-7-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 2n-butyl-1-(2-fluorobenzyl)-6-(2-pyridylmethylcarbamoyl)benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 1-(3-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-npropylbenzimidazole, 1-benzyl-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole, 1-(4-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[2-(trifluoromethyl)

benzyl]benzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole, 1-(3,4-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-methylbenzyl)benzimidazole, 1-benzyl-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 1-(4-tbutylbenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-5-ethoxycarbonyl-2methylbenzimidazole, 1-(2,6-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 1-(2,4dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 6-carboxy-1-(4-chlorobenzyl)-2-npropylbenzimidazole, 6-carboxy-1-(2,6-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 6-carboxy-2methyl-1-[2-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole, 6-carboxy-2-methyl-1-[4-(trifluoromethyl) benzyl]benzimidazole, 6-carboxy-1-(3,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 1-benzyl-6carboxy-2-n-propylbenzimidazole, 6-carboxy-1-(3-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole, 6carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(4-t-butylbenzyl)-6-carboxy-2methylbenzimidazole, 6-carboxy-2-methyl-1-(2-methybenzyl)benzimidazole, 1-benzyl-6carboxy-2-methylbenzimidazole, 5-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 6carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methyl-6-[(2pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl) carbamoyl]benzimidazole, 1-(3-chlorobenzyl)-2-n-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl] benzimidazole, 1-benzyl-2-n-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(4chlorobenzyl)-2-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(2,6-dichlorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl) carbamoyl]-1-[2-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole, 2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl) carbamoyl]-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole, 1-(3,4-dichlorobenzyl)-2-methyl-6-[(2pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 2-methyl-1-(2-methylbenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl) carbamoyl]benzimidazole, 1-benzyl-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(4-t-butylbenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 6-carbamoyl-1-(2,4dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(2,4-difluorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl) carbamoyl]benzimidazole, 1-(2,4-difluorobenzyl)-2-methyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl] benzimidazole, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-7-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 7-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-4-ethoxycarbonyl-2methylbenzimidazole, 4-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(2,4dichlorobenzyl)-5-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 5-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2methylbenzimidazole, and 6-(n-butylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole.

Based on their hypoglycemia inhibitory effect, the benzimidazole derivatives of the present invention described heretofore and pharmaceutically acceptable salts thereof are useful in

preventing or treating impaired glucose tolerance, diabetes (type II diabetes), diabetic complications (e.g., diabetic nephropathy, diabetic neuropathy, diabetic retinopathy), insulinging resistance syndromes (e.g., insulin receptor anomaly, Rabson-Mendenhall syndrome, repliconism, Kobberling-Dunnigan syndrome, Seip syndrome, Lawrence syndrome, Cushing's syndrome, acromegaly), hyperlipemia, atherosclerosis, angio cardiopathy (angina pectoris, cardiac failure), and hyperglycemia (e.g., what can be characterized by anomalous saccharometabolism, such as eating disorder), hypertension, and so forth.. Furthermore, based on their cGMP-PDE(in particular PDE5) inhibitory effect, bronchodilation effect, vasodilatation effect, smooth muscle cell repression effect, and allergy suppression effect, they are useful in preventing or treating angina pectoris, high blood pressure, pulmonary hypertension, congestive cardiac failure, glomerulopathy (e.g., diabetic glomerulosclerosis), tubulointerstitial mellitus (e.g., nephropathy induced by FK506 or cyclosporine), renal failure, angiostenosis (e.g., after percutaneous transluminal angioplasty), telangiosis, cerebral apoplexy, chronic reversible atresia (e.g., bronchitis and asthma (chronic asthma, allergic asthma)), allergic rhinitis, urticaria, glaucoma, diseases characterized by entero dyskenesia (e.g., hypersensitive anaphylaxis), impotence (e.g., organic impotence, psychic impotence), diabetic complications (e.g., diabetic gangrene, diabetic arthropathy, diabetic glomerulosclerosis, diabetic dermopathy, diabetic neuropathy, diabetic cataract, diabetic retinopathy), nephritis, carcinoma cachexia, or post-PCTA restenosis, and so forth.

The inventors of the present invention also recognized the previously described activities and effects in the benzimidazole derivatives which had been disclosed as c-GMP phosphodiesterase inhibitors in Patent Application No. Hei-5-222000. In addition, they have found that these benzimidazole derivatives are effective as prevention or treatment pharmaceuticals as the compounds previously described herein.

The present invention includes pharmaceuticals containing, as their effective constituents, benzimidazole derivatives expressed by the next formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof,

$$R_3$$
 $N$ 
 $R_2$ 
 $N$ 
 $R_1$ 
 $R_1$ 

wherein in the formula (I),

 $R_1$  is a hydrogen atom, an arylsulfonyl group, or a lower alkyl group, whereas said lower alkyl group may be substituted with

one or two aryl groups or heterocyclic groups

which may be substituted with a substituent(s) selected from a group comprising

a halogen atom, a haloaryl group, a lower alkyl group, a halolower-alkyl group, a lower alkoxyl group, a nitro group, an amino group, a cyano group, an aryl group, an aryl-lower-alkyl group, an aryl-lower-alkyloxy group, a haloaryl-lower-alkyloxy group, an arylsulfonyl-lower-alkyl group, an arylsulfonylamino group, a cyanoaryl group and a heterocyclic group;

R<sub>2</sub> is a hydrogen atom, a lower cycloalkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxyl group, a mercapto group, a lower alkylthio group, an amino group, a lower alkylamino group, a carboxy group, an aryl group, or a lower alkyl group, whereas said lower alkyl group may be substituted with a halogen atom(s), a lower alkoxyl group(s), a cyano group(s), a chlorocarbonyl group(s), an aryl group(s) or a heterocyclic group(s);

R<sub>3</sub> is a carboxy group, an esterificated carboxy group, an amidized carboxy group, an amino group, an amido group, or a sulfonyl group, whereas said amino group and said amido group may be substituted with an acyl group(s) or a sulfonyl group(s), whereas a halogen atom(s), an amino group(s) or an acylamino group(s) is(are) bonded to said sulfonyl group, yet whereas R<sub>3</sub> may be bonded to the main rings through a lower alkylene group or a lower alkenylene group;

 $R_4$  is a neutral substituent, whereas  $R_4$  includes a halogen atom, or an alkyl group, an aralkyl group, an alkynyl group, or one of the preceding groups which is substituted with halogen atoms, whereas, when  $R_4$  is a hydrocarbon group,  $R_4$  may be saturated or unsaturated, and of either a chain form or a ring form, whereas it may be branched in some cases, whereas, when  $R_4$  is substituted with halogen atoms, the halogen atoms may be any halogen, and whereas the number of halogen atoms is not restricted;

the symbol n is an integer  $0 \sim 3$ , and therefore, one, two or three R<sub>4</sub>s may be bonded or no R<sub>4</sub> may be bonded, whereas R<sub>4</sub> could be bonded at an ortho, meta, or para position in relation to the other substituent,

and wherein such pharmaceuticals are used to prevent or treat impaired glucose tolerance, diabetes (type II diabetes), diabetic complications (e.g., diabetic nephropathy, diabetic neuropathy, diabetic retinopathy), insulin resistance syndromes (e.g., insulin receptor anomaly, Rabson-Mendenhall syndrome, repliconism, Kobberling-Dunnigan syndrome, Seip syndrome, Lawrence syndrome, Cushing's syndrome, acromegaly), hyperlipemia, atherosclerosis, angio cardiopathy (angina pectoris, cardiac failure), hyperglycemia (e.g., what can be characterized by anomalous saccharometabolism, such as eating disorder), or hypertension; or angina pectoris, high blood pressure, pulmonary hypertension, congestive cardiac failure, glomerulopathy (e.g., diabetic glomerulosclerosis), tubulointerstitial mellitus (e.g., nephropathy induced by FK506 or cyclosporine), renal failure, angiostenosis (for example, after percutaneous transluminal angioplasty), telangiosis, cerebral apoplexy, chronic reversible atresia (e.g., bronchitis and asthma (chronic asthma, allergic asthma)), allergic rhinitis, urticaria, glaucoma, diseases characterized by entero dyskenesia (for example, hypersensitive anaphylaxis), impotence (e.g., organic impotence, psychic impotence), diabetic complications (e.g., diabetic gangrene, diabetic arthropathy, diabetic glomerulosclerosis, diabetic dermopathy, diabetic neuropathy, diabetic cataract, diabetic retinopathy), nephritis, carcinoma cachexia, or post-PCTA restenosis, and so forth.

Actual examples of the benzimidazole derivatives expressed by the formula (I) include the following; 2-butyl-1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonylbenzimidazole, 1-(4-bromo-2-fluorobenzyl)-2-butyl-6-ethoxycarbonylbenzimidazole, 2-butyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonylbenzimidazole, 2-butyl-6-ethoxycarbonyl-1-(4-methoxycarbonylbenzyl) benzimidazole, 2-butyl-6-ethoxycarbonyl-1-(2-fluorobenzyl)benzimidazole, 2-butyl-6-ethoxycarbonyl-1-(2-trifluoromethylbenzyl)benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-5-ethoxycarbonyl-2-isopropylbenzimidazole, 2-butyl-1-(2-chlorobenzyl)-5-ethoxycarbonyl-2-propylbenzimidazole, 2-butyl-1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-5-ethoxycarbonyl-2-propylbenzimidazole, 2-butyl-1-(2-chlorobenzyl)-6-

carboxybenzimidazole, 2-butyl-6-carboxy-1-(4-carboxybenzyl)benzimidazole, 6-carboxy-1-(2chlorobenzyl)-2-ethylbenzimidazole, 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-propylbenzimidazole, 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl) carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-cyclopropylbenzimidazole, 2-butyl-5-carboxy-1-(2chlorobenzyl)imidazole, 2-butyl-1-(2-chlorobenzyl)-6-dimethylcarbamoylbenzimidazole, 6-(benzylcarbamoyl)-2-butyl-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole, 2-butyl-1-(2-chlorobenzyl)-6morpholinocarbonylbenzimidazole, 2-butyl-6-carbamoyl-(2-chlorobenzyl)benzimidazole, 2butyl-1-(2-chlorobenzyl)-6-(4-methylpiperazinyl)carbonylbenzimidazole, 2-butyl-1-(2chlorobenzyl)-6-(methylcarbamoyl)benzimidazole, 6-carbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2ethylbenzimidazole, 6-carbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-propylbenzimidazole, 6-carbamoyl-1-(2chlorobenzyl)-2-cyclopropylbenzimidazole, 2-butyl-5-carbamoyl-1-(2chlorobenzyl)benzimidazole, 2-butyl-1-(2-chlorobenzyl)-6-(isoproylcarbonyl)benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-chloroformyl-2-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-(methylcarbamoyl)-2-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-(ethylcarbamoyl)-2propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-(isopropyl)carbamoyl-2-propylbenzimidazole, 1-(2chlorobenzyl)-6-(piperidinocarbonyl)-2-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-(morpholinocarbonyl)-2-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-(2-morpholinoethyl) carbamoyl-2-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-[4-(2-hydroxyethyl)piperazinyl] carbonyl-2-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-propyl-6-(2-pyridylmethyl) carbamoylbenzimidazole, and 1-(2-chlorobenzyl)-2-propyl-6-[4-(4-phenyl-1,2,3,6tetrahydropyridine-1-yl)butyl]carbamoylbenzimidazole.

When the benzimidazole derivatives of the present invention are to be used for treating purposes, they are used in a form of an ordinary pharmaceutical, wherein such an ordinary pharmaceutical contains said derivatives mixed with a carrier, such as organic or inorganic, solid or liquid excipient. This excipient is suitable for ingestion, parenteral application, or external application. Such pharmaceuticals may be solid as in tablets, granules, and power, or liquid as in a solution, syrup, emulsion, and lemonade.

As necessary, the above pharmaceuticals may include an auxiliary agent, stabilizer, humectant, and other normally used additives such as lactose, citric acid, tartaric acid, stearic acid, magnesium stearate, clay, sucrose, cone starch, talc, gelatin, agar, pectin, peanut oil, olive oil, cacao oil, and ethyleneglycol.

The dosage amount of said derivatives would vary depending on patient's age, condition, type and condition of the disease, and the type of the derivatives to be actually used. In general,

the dosage amount is  $1 \sim 100 \text{mg/kg}$  for ingestion, and  $0.1 \sim 10 \text{mg/kg}$  for intramuscular injection or phleboclysis. Such a dose is given once to four times per day.

## Brief Explanation of Figures

```
Fig. 1 shows the chemical formulas of compound (42) through compound (47).
 Fig. 2 shows the chemical formulas of compound (48) through compound (53).
 Fig. 3 shows the chemical formulas of compound (54) through compound (59).
 Fig. 4 shows the chemical formulas of compound (60) through compound (65).
 Fig. 5 shows the chemical formulas of compound (66) through compound (71).
 Fig. 6 shows the chemical formulas of compound (72) through compound (77).
Fig. 7 shows the chemical formulas of compound (78) through compound (83).
Fig. 8 shows the chemical formulas of compound (84) through compound (89).
Fig. 9 shows the chemical formulas of compound (90) through compound (95).
Fig. 10 shows the chemical formulas of compound (96) through compound (101).
Fig. 11 shows the chemical formulas of compound (102) through compound (107).
Fig. 12 shows the chemical formulas of compound (108) through compound (113).
Fig. 13 shows the chemical formulas of compound (114) through compound (119).
Fig. 14 shows the chemical formulas of compound (120) through compound (125).
Fig. 15 shows the chemical formulas of compound (126) through compound (131).
Fig. 16 shows the chemical formulas of compound (132) through compound (137).
Fig. 17 shows the chemical formulas of compound (138) through compound (143).
Fig. 18 shows the chemical formulas of compound (144) through compound (149).
Fig. 19 shows the chemical formulas of compound (150) through compound (155).
Fig. 20 shows the chemical formulas of compound (156) through compound (161).
Fig. 21 shows the chemical formulas of compound (162) through compound (167).
Fig. 22 shows the chemical formulas of compound (168) through compound (173).
Fig. 23 shows the chemical formulas of compound (174) through compound (179).
Fig. 24 shows the chemical formulas of compound (180) through compound (185).
Fig. 25 shows the chemical formulas of compound (186) through compound (191).
Fig. 26 shows the chemical formulas of compound (192) through compound (197).
Fig. 27 shows the chemical formulas of compound (198) through compound (203).
Fig. 28 shows the chemical formulas of compound (204) through compound (209).
```

```
Fig. 29 shows the chemical formulas of compound (210) through compound (215).
```

- Fig. 30 shows the chemical formulas of compound (216) through compound (221).
- Fig. 31 shows the chemical formulas of compound (222) through compound (227).
- Fig. 32 shows the chemical formulas of compound (228) through compound (233).
- Fig. 33 shows the chemical formulas of compound (234) through compound (239).
- Fig. 34 shows the chemical formulas of compound (240) through compound (245).
- Fig. 35 shows the chemical formulas of compound (246) through compound (251).
- Fig. 36 shows the chemical formulas of compound (252) through compound (257).
- Fig. 37 shows the chemical formulas of compound (258) through compound (263).
- Fig. 38 shows the chemical formulas of compound (264) through compound (269).
- Fig. 39 shows the chemical formulas of compound (270) through compound (275).
- Fig. 40 shows the chemical formulas of compound (276) through compound (281).
- Fig. 41 shows the chemical formulas of compound (282) through compound (287).
- Fig. 42 shows the chemical formulas of compound (288) through compound (293).
- Fig. 43 shows the chemical formulas of compound (294) through compound (299).
- Fig. 44 shows the chemical formulas of compound (300) through compound (305).
- Fig. 45 shows the chemical formulas of compound (306) through compound (311).
- Fig. 46 shows the chemical formulas of compound (312) through compound (316).
- Fig. 47 shows the chemical formulas of compound (317) through compound (322).
- Fig. 48 shows the chemical formulas of compound (323) through compound (328).
- Fig. 49 shows the chemical formulas of compound (329) through compound (334).
- Fig. 50 shows the chemical formulas of compound (335) through compound (340).

## Best Forms to Exemplify the Present Invention

Hereunder, the present invention is explained by using examples. The present invention, however, is not limited to these examples.

< Production Example 1; Production of 3-[N-(2-Bromobenzyl)butyrylamino]-4-nitroethylbenzoate >

In a nitrogen environment and at room temperature, sodium hydroxide (100 mg, 60% oil suspension) was added to an N,N-dimethylformamide (10 ml) solution of 3-butyrylamino-4-nitro-ethylbenzoate (247 mg) in a number of separate repetitions. The reaction suspension was stirred for 1 hour at the same temperature. The N,N-dimethylformamide (2 ml) solution of 2-bromobenzylbromide (244 mg) was gradually dripped over a 10 minute span. After the reaction mixture was stirred for 1 hour at room temperature, it was then poured into ice water. Precipitated oily material was extracted with methylene chloride. The organic solvent layer was washed with water, dried, and then concentrated under reduced pressure. The residuum was developed through silica gel flush column chromatography, and extraction was performed using 25% ethyl acetate / n-hexane. Thus, yellow and oily 3-[N-(2-bromobenzyl)butyrylamino]-4-nitro-ethylbenzoate (540 mg) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.87 (3H, t, J = 8 Hz), 1.48 (3H, t, J = 8 Hz), 1.68 (2H, sextet, J = 8 Hz), 2.03 (2H, t, J = 8 Hz), 4.30 - 4.46 (2H, m), 4.70 (1H, d, J = 15 Hz), 5.40 (1H, d, J=15 Hz), 7.08 - 7.34 (2H, m), 7.43 (1H, dd, J = 1, 8 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 1, 8 Hz), 7.66 (1H, d, J = 1 Hz), 7.96 (1H, d, J = 8 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 1, 8 Hz).

< Production Example 2; Production of 3-[N-(2-Chlorobenzyl)benzoylamino]-4-nitroethylbenzoate >

From 3-benzoylamino-4-nitro-ethylbenzoate (450 mg) and 2-chlorobenzylbromide (243 mg), yellow crystal of 3-[N-(2-chlorobenzyl)benzoylamino]-4-nitro-ethylbenzoate (480 mg) was obtained by using the same method as described in Production Example 1.

[Physical Characteristics of the Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.35 (3H, t, J = 8 Hz), 4.35 (2H, q, J = 8 Hz), 4.76 (1H, bd, J = 15 Hz) 5.82 (1H, bd, J=15 Hz), 7.10 - 8.00 (12H, m). mp: 111 - 113° C

< Production Example 3; Production of 3-[N-(2-Fluorobenzyl)butyrylamino]-4-nitroethylbenzoate >

From 3-butyrylamino-4-nitro-ethylbenzoate (300 mg) and 2-fluorobenzylbromide (243 mg), yellow and oily 3-[N-(2-fluorobenzyl)butyrylamino]-4-nitro-ethylbenzoate (394 mg) was obtained by the same method as described in Production Example 1. [Physical Characteristics of the Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.85 (3H, t, J = 8 Hz), 1.40 (3H, t, J = 8 Hz) 1.65 (2H, sextet, J = 8 Hz), 1.98 (2H, t, J = 8 Hz), 4.30 - 4.45 (2H, m), 4.60 (1H, d, J = 10 Hz), 5.25 (1H, d, J=10 Hz), 6.88 (2H, t, J = 8 Hz), 7.08 (2H, dd, J = 5, 8 Hz), 7.24 (1H, dt, J = 1, 8 Hz), 7.41 (1H, dt, J = 1, 8 Hz), 7.69 (1H, d, J = 1 Hz), 7.96 (1H, d, J = 8 Hz), 8.15 (1H, dd, J = 1, 8 Hz).

< Production Example 4; Production of 3-[N-(4-fluorobenzyl)butyrylamino]-4-nitroethylbenzoate >

From 3-butyrylamino-4-nitro-ethylbenzoate (300 mg) and 4-fluorobenzylbromide (243 mg), yellow and oily 3-[N-(4-fluorobenzyl)butyrylamino]-4-nitro-ethylbenzoate (400 mg) was obtained by the same method as described in Production Example 1.

[Physical Characteristics of the Compound]

: .

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.86 (3H, t, J = 8 Hz), 1.37 (3H, t, J = 8 Hz), 1.56 - 1.76 (2H, m), 1.96 - 2.04 (2H, m), 4.32 - 4.46 (2H, m), 4.40 (1H, d, J = 14 Hz), 5.23 (1H, d, J=14 Hz), 6.95 (2H, t, J = 8 Hz), 7.10 (2H, dd, J = 5, 8 Hz), 7.47 (1H, d, J = 1 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 1, 8 Hz).

< Production Example 5; Production of 3-[N-(2-Cyanobenzyl)butyrylamino]-4-nitroethylbenzoate >

Potassium carbonate (296 mg) was added to an N,N-dimethylformamide solution of 3-butyrylamino-4-nitro-ethylbenzoate (200 mg) and 2-cyanobenzylbromide (154 mg), and the solution was stirred for 3 hours at 20° C. The reaction mixture was separated using ethyl acetate and water. After washing the organic layer with water and a saline solution, it was dried using magnesium sulfate. By removing the solvent through evaporation under reduced pressure, yellow and oily 3-[N-(2-cyanobenzyl)butyrylamino]-4-nitro-ethylbenzoate (330 mg) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.86 (3H, t, J = 8 Hz), 1.49 (3H, t, J = 8 Hz), 1.67 (2H, sextet, J = 8 Hz), 2.02 (2H, t, J = 8 Hz), 4.28 - 4.52 (2H, m), 4.90 (1H, d, J = 15 Hz), 5.28 (1H, d, J=15 Hz), 7.40 (1H, t, J = 8 Hz), 7.61 (1H, dt, J = 1, 8 Hz), 7.70 (1H, d, J = 1 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 1, 8 Hz), 8.02 (1H, d, J = 10 Hz), 8.22 (1H, dd, J = 1, 10 Hz).

## <Pre><Pre>roduction Example 6>

The following compounds were produced by the same method as described in Production Example 5.

< Production Example 6-1; Production of 3-[N-(3-Fluorobenzyl)butyrylamino]-4-nitroethylbenzoate >

[Physical Characteristics of the Compound]

Yellow oil.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.86 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.68 (2H, m), 2.00

(2H, t, J = 7.5 Hz), 4.36 (1H, d, J=15 Hz), 4.40 (2H, m), 5.31 (1H, d, J=15 Hz), 6.85 - 7.28 (4H, m), 7.60 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.97 (1H, d, J=10 Hz), 8.16 (1H, dd, J=10, 1.5 Hz).

< Production Example 6-2; Production of 4-Nitro-3-[N-(2-pyridylmethyl)-n-butyrylamino]ethylbenzoate >

This material was immediately used for the following process.

[Physical Characteristics of the Compound]

Yellow oil.

< Production Example 6-3; Production of 3-[N-(2,6-Dichlorobenzyl)butyrylamino]-4-nitroethylbenzoate >

[Physical Characteristics of the Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.89 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.38 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.70 (2H, m), 2.03 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.36 (2H, m), 4.96 (1H, d, J = 13.5 Hz), 5.70 (1H, d, J = 13.5 Hz), 7.10 - 7.28 (4H, m), 7.49 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.03 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.14 (1H, dd, J = 7.5 and 1.5 Hz).

 $mp = 85 - 89^{\circ} C$ 

< Production Example 6-4; Production of 3-[N-(3-Methylbenzyl)propionylamino]-4-nitro-ethylbenzoate >

This material was immediately used for the following process.

[Physical Characteristics of the Compound]

Yellow oil.

< Production Example 6-5; Production of 3-[N-(2-Fluorobenzyl)

cyclopropanecarbonylamino]-4-nitro-ethylbenzoate >

[Physical Characteristics of the Compound]

Yellow oil.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, $\delta$ ): 0.60 - 0.71 (2H, m), 0.99 - 1.14 (3H, m), 1.38 (3H, t, J = 7.5 Hz), 4.37 (2H, m), 4.62 (1H, d, J = 12 Hz), 5.30 (1H, d, J = 12 Hz), 6.92 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.10 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.26 (1H, m), 7.42 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.80 (1H, s), 7.99 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.14 (1H, dd, J = 7.5 and 2 Hz).

< Production Example 6-6; Production of 3-[N-(2-Chlorobenzyl)

cyclopropanecarbonylamino]-4-nitro-ethylbenzoate >

[Physical Characteristics of the Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.37 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.68 - 1.87 (4H, m), 2.22 - 2.58 (2H, m), 2.75 - 2.94 (1H, m), 4.23 - 4.46 (2H, m), 4.63 (1H, d, J = 15 Hz), 5.45 (1H, d, J = 15 Hz), 7.14 - 7.24 (3H, m), 7.35 - 7.45 (1H, m), 7.56 (1H, d, J = 2 Hz), 7.97 (1H, d, J = 9 Hz),

< Production Example 6-7; Production of 3-Cyclobutanecarbonylamino-4-nitroethylbenzoate >

[Physical Characteristics of the Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.43 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.86 - 2.19 (2H, m), 2.22 - 2.54 (4H, m), 3.20 - 3.41 (1H, m), 4.43 (2H, q, J = 7.5 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 10, 2 Hz), 8.26 (1H, d, J = 10 Hz), 9.45 (1H, d, J = 2 Hz). mp = 94 - 96° C

< Production Example 7; Production of 3-Acetylamino-4-nitrobenzamide >

In a nitrogen environment and under ice-chilled conditions, oxalyl chloride (3.91 ml) was dripped into a dichloromethane (50 ml) solution of 3-acetylamino-4-nitro-benzoic acid (7.00 g). The mixture solution was then stirred for one hour under ice-chilled conditions, and then stirred for two and half hours at room temperature. After the reaction solution was concentrated through evaporation under reduced pressure, the material was dissolved in tetrahydrofuran (50 ml). It was then was dripped into aqueous ammonia (28%) under a nitrogen environment and under ice-chilled conditions. After the reaction solution was stirred for one hour, water and ethyl acetate were added to the solution, and precipitated solids (ca. 8 g) were removed through filtration. After the filtrate separated into layers, the organic layer was washed with water, and dried with magnesium sulfate. Then the solvent was removed through evaporation under reduced pressure, and the residuum was obtained. The residuum and the precipitated solids were mixed, then washed with hot ethyl acetate, and filtered. Thus, 3-acetylamino-4-nitrobenzamide (4.94 g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.08 (3H, s), 7.68 (1H, br s), 7.78 (1H, dd, J = 9, 2 Hz), 7.94 - 8.05 (2H, m), 8.23 (1H, brs).

< Production Example 8; Production of 3-[N-(2-Chlorobenzyl)acetylamino]-4-nitrobenzamide >

3-[N-(2-chlorobenzyl)acetylamino]-4-nitrobenzamide was produced from a compound by using the same method as described in Production Example 7. [Physical Characteristics of the Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 1.86 (3H, s), 4.64 (1H, d, J = 15 Hz), 5.06 (1H, d, J = 15 Hz), 7.22 - 7.40 (4H, m), 7.73 (1H, br s), 7.84 (1H, d, J = 2 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 9, 2 Hz), 8.14 (1H, d, J = 9 Hz), 8.22 (1H, br s).

< Production Example 9; Production of 3-[N-(2-Chlorobenzyl)acetylamino]-4-nitrobenznitrile > .

In a nitrogen environment and under ice-chilled conditions, 1,4-dioxane (30 ml) was

dripped into a dichloromethane solution (4 ml) of titanium tetrachloride (1.70 ml). Then 1,4-dioxane solution (65 ml) of 3-[N-(2-chlorobenzyl)acetylamino]-4-nitrobenzamide (2.70 g) was dripped into the mixture solution. After stirring the mixture solution for 15 minutes, triethylamine (3.41 g) was added, then the solution was stirred for two hours under ice-chilled conditions. After the reaction was completed, the solvent was removed through evaporation under reduced pressure, and ethyl acetate and water were added to the residuum. After the solution separated into layers, the organic layer was washed with water, and dried with magnesium sulfate. Then the solvent was removed through evaporation under reduced pressure. The residuum was purified using column chromatography [200 ml, n-hexane-ethyl acetate (4-1)], then 3-[N-(2-chlorobenzyl)acetylamino]-4-nitrobenznitrile (1.21 g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.92 (3H, s), 4.61 (1H, d, J = 15 Hz), 5.40 (1H, d, J = 15 Hz), 7.18 - 7.50 (5H, m), 7.80 (1H, dd, J = 9, 2 Hz), 8.01 (1H, d, J = 9 Hz).

Mass (FAB): 300

IR (Nujol): 2250 cm<sup>-1</sup>

< Production Example 10; Production of 3-[N-(2-Chlorobenzyl)amino]-4-nitrobenznitrile > 35% hydrochloric acid (1 ml) was added to a 1,4-dioxane (10 ml) solution of 3-[N-(2-chlorobenzyl) acetylamino]-4-nitrobenzamide (850 mg), and then the mixture was refluxed by heating for 4 days. The reaction solution was concentrated through evaporation under reduced pressure, and then poured into a mixture of water and chloroform. The mixture then separated into layers. The organic layer was washed with water, dried with magnesium sulfate, and then the solvent was removed through evaporation under reduced pressure. The residuum was purified using column chromatography [50 ml, chloroform], and 3-[N-(2-chlorobenzyl)amino]-4-nitrobenznitrile (230 mg) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 4.65 (2H, d, J = 6 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 9, 2 Hz), 7.10 (1H, d, J = 2 Hz), 7.25 - 7.40 (3H, m), 7.40 - 7.54 (1H, m), 8.30 (1H, d, J = 9 Hz), 8.45 (1H, br s). Mass (FAB): 258

IR (Nujol): 2220 cm<sup>-1</sup>

< Production Example 11; Production of 4-Amino-3-[N-(2-chlorobenzyl)amino]benznitrile > 10% palladium carbon (50 mg) was added to the mixture solution of 3-[N-(2-chlorobenzyl) amino]-4-nitrobenznitrile (261 mg), methanol (15 ml) and 1,4-dioxane (3 ml), and contact reduction was performed in a hydrogen environment at 3 atm. After the reaction, the reaction solution was separated through filtration using celite, and then the filtrate was concentrated through evaporation under reduced pressure. The obtained solid material was washed with ether, filtered and 4-amino-3-[N-(2-chlorobenzyl)amino]benznitrile (196 mg) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 4.39 (2H, d, J = 5 Hz), 5.57 (1H, t, J = 5 Hz), 5.69 (2H, s), 6.46 (1H, d, J = 2 Hz), 6.61 (1H, d, J = 9 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 9, 2 Hz), 7.25 - 7.41 (3H, m), 7.44 - 7.54 (1H, m).

< Example 1; Synthesis of 1-(2-Bromobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole (42) >

3-[N-(2-bromobenzyl)butyrylamino]-4-nitro-ethylbenzoate (390 mg) and reduced iron (210 mg) were added to the mixture solution of acetic acid (1 ml) and ethanol (2 ml), then the suspension was refluxed for one hour while being stirred briskly. After the reaction, the reaction solution was cooled, separated through filtration using celite, and then the filtrate was concentrated through evaporation under reduced pressure. Ethyl acetate and sodium hydrogencarbonate were added to the residuum, and the mixture separated into layers. After the organic layer was dried, the solvent was removed through evaporation under reduced pressure, and a brown residuum was obtained. The residuum was purified through flush column chromatography, and yellow crystal of 1-(2-bromobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole (42) (160 mg) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (42)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.04 (3H, t, J = 8 Hz), 1.40 (3H, t, J = 8 Hz), 1.78 - 1.98 (2H, m), 2.34 (2H, t, J = 8 Hz), 4.38 (2H, q, J = 8 Hz), 5.45 (2H, s), 6.65 (1H, t, J = 8 Hz), 7.00 (1H, t, J = 8 Hz), 7.13 (1H, t, J = 8 Hz), 7.28 (1H, t, J = 8 Hz), 7.78 (1H, d, J = 10 Hz), 7.99 (1H, d, J = 10 Hz), 8.02 (1H, s). mp = 134 - 135°C

< Example 2; Synthesis of 1-(2-Cyanobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole (43) >

Colorless crystals of 1-(2-cyanobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole (43) (160 mg) were obtained from 3-[N-(2-cyanobenzyl) butyrylamino]-4-nitro-ethylbenzoate (390 mg) by using the same method as described in Example 1. [Physical Characteristics of the Compound (43)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.04 (3H, t, J = 8 Hz), 1.40 (3H, t, J = 8 Hz), 1.88 (2H, sextet, J = 8 Hz), 2.80 (2H, t, J = 8 Hz), 4.38 (2H, q, J = 8 Hz), 5.62 (2H, s), 6.57 - 6.63 (1H, m), 7.38 - 7.50 (2H, m), 7.78 (1H, dd, J = 1, 8 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8 Hz), 7.94 (1H, d, J = 1 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 1, 8 Hz).

mp = 132 - 134°C

< Example 3; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-phenylbenzimidazole (44) >

Yellow crystals of 1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-phenylbenzimidazole (44) (220 mg) were obtained from 3-[N-(2-chlorobenzyl) benzoylamino]-4-nitro

ethylbenzoate (460 mg) by using the same method as described in Example 1.

[Physical Characteristics of the Compound (44)]

mp = 140 - 142°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.40 (3H, t, J = 8 Hz), 4.38 (2H, q, J = 8 Hz), 5.56 (2H, s), 6.72 (H, dd, J = 1, 8 Hz), 7.18 (1H, dt, J = 1, 8 Hz), 7.30 (1H, dt, J = 1, 8 Hz), 7.45 - 7.55 (4H, m), 7.64 (1H, d, J = 1 Hz), 7.68 (1H, d, J = 1 Hz), 7.90 (1H, d, J = 10 Hz), 7.95 (1H, s), 8.08 (1H, dd, J = 1, 8 Hz).

< Example 4; Synthesis of 6-Ethoxycarbonyl-1-(2-fluorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (45) >

Colorless crystals of 6-ethoxycarbonyl-1-(2-fluorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (45) (160 mg) were obtained from 3-[N-(2-fluorobenzyl) butyrylamino]-4-nitro-ethylbenzoate (390 mg) by using the same method as described in Example 1. [Physical Characteristics of the Compound (45)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.04 (3H, t, J = 8 Hz), 1.40 (3H, t, J = 8 Hz), 1.78 - 1.98 (2H, m), 2.34 (2H, t, J = 8 Hz), 4.38 (2H, q, J = 8 Hz), 5.45 (2H, s), 6.65 (1H, t, J = 8 Hz), 7.00 (1H, t, J = 8 Hz), 7.13 (1H, t, J = 8 Hz), 7.28 (1H, t, J = 8 Hz), 7.78 (1H, d, J = 10 Hz), 7.99 (1H, d, J = 10 Hz), 8.02 (1H, s). mp = 134 - 135°C

< Example 5; Synthesis of 6-Ethoxycarbonyl-1-(4-fluorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (46) >

Colorless crystals of 6-ethoxycarbonyl-1-(4-fluorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (46) (160 mg) were obtained from 3-[N-(4-fluorobenzyl) butyrylamino]-4-nitro-ethylbenzoate (400 mg) by using the same method as described in Example 1. [Physical Characteristics of the Compound (46)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.04 (3H, t, J = 8 Hz), 1.40 (3H, t, J = 8 Hz), 1.88 (2H, sextet, J = 8 Hz), 2.82 (2H, t, J = 8 Hz), 4.38 (2H, q, J = 8 Hz), 5.38 (2H, s), 7.00 (4H, d, J = 7 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8 Hz), 7.98 (1H, d, J = 1 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 1, 8 Hz). mp = 134 - 135 °C

## < Example 6 >

The following compounds were synthesized by using the same method as described in Example 1.

< Example 6-1; 6-Ethoxycarbonyl-2-n-propyl-1-(2-pyridylmethyl)benzimidazole (47) > [Physical Characteristics of the Compound (47)]  $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.03 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.39 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.89 (2H, m), 2.86 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.38 (2H, q, J = 7.5 Hz), 5.50 (2H, s), 6.72 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.24 (1H, m), 7.58 (1H, dt, J = 7.5, 1.5 Hz), 7.79 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.96 - 8.02 (2H, m), 8.60

```
(1H, d, J = 4 Hz).

mp = 84 - 85°C
```

< Example 6-2; 6-Ethoxycarbonyl-1-(3-fluorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (48) > [Physical Characteristics of the Compound (48)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.04 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.39 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.90 (2H, m), 2.81 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.39 (2H, q, J = 7.5 Hz), 5.39 (2H, s), 6.70 - 6.84 (2H, m), 7.00 (1H, dt, J = 8.5 and 1.5 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.96 (1H, s), 8.00 (1H, d, J = 8.5 Hz). mp = 142 - 146°C

< Example 6-3; 1-(2,6-Dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole (49) > [Physical Characteristics of the Compound (49)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.03 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.38 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.88 (2H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.34 (2H, q, J = 7.5 Hz), 5.61 (2H, s), 7.26 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.39 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.68 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.84 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.91 (2H, d, J = 7.5 Hz).

mp = 153 - 156°C

< Example 6-4; 1-(3-Methylbenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole (50) > Colorless solid

[Physical Characteristics of the Compound (50)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.02 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.41 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.89 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.82 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.38 (2H, q, J = 7.5 Hz), 5.35 (2H, s), 6.79 - 6.86 (2H, m), 7.09 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.20 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.76 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.95 - 8.02 (2H, m).

< Example 6-5; 2-Cyclopropyl-6-ethoxycarbonyl-1-(2-fluorobenzyl)benzimidazole (51) > [Physical Characteristics of the Compound (51)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.10 (2H, m), 1.27 (2H, m), 1.40 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.95 (1H, m), 4.37 (2H, q, J = 7.5 Hz), 5.56 (2H, s), 6.77 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.03 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.13 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.29 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.96 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.02 (1H, d, J = 2 Hz).

mp = 122 - 126°C

< Example 6-6; 1-(2-Chlorobenzyl)-6-cyano-2-cyclopropylbenzimidazole (52) > [Physical Characteristics of the Compound (52)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.04 - 1.24 (2H, m), 1.24 - 1.39 (2H, m), 1.83 - 2.01 (1H, m), 5.58 (2H, s), 6.54 (1H, d, J = 9 Hz), 7.16 (1H, td, J = 9, 2 Hz), 7.22 - 7.38 (1H, m), 7.43 - 7.56 (3H, m), 7.74 (1H, dd, J = 9, 2 Hz).

Mass (FAB): 308 (M+1)

Example 6-7; 1-(2-Chlorobenzyl)-2-cyclobutyl-6-ethoxycarbonylbenzimidazole (53) > [Physical Characteristics of the Compound (53)]  ${}^{1}\text{H-NMR (CDCl}_{3}, \delta): 1.38 \text{ (3H, t, J} = 7.5 \text{ Hz), } 1.90 - 2.21 \text{ (2H, m), } 2.21 - 2.24 \text{ (2H, m), } 2.46 - 2.70 \text{ (2H, m), } 3.52 - 3.73 \text{ (1H, m), } 4.37 \text{ (2H, q, J} = 7.5 \text{ Hz), } 5.39 \text{ (2H, s), } 6.34 \text{ (1H, dd, J} = 9, 2 \text{ Hz), } 7.06 \text{ (1H, td, J} = 9, 2 \text{ Hz), } 7.23 \text{ (1H, td, J} = 9, 2 \text{ Hz), } 7.46 \text{ (1H, dd, J} = 9, 2 \text{ Hz), } 7.83 \text{ (1H, d, J} = 9 \text{ Hz), } 7.92 \text{ (1H, d, J} = 2 \text{ Hz), } 8.01 \text{ (1H, dd, J} = 9, 2 \text{ Hz). } mp = 111 - 113°C$ 

Example 6-8; 1-(2-Chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-pentylbenzimidazole (54) > [Physical Characteristics of the Compound (54)]  ${}^{1}\text{H-NMR (CDCl}_{3}, \delta): 0.87 \text{ (3H, t, J} = 7.5 \text{ Hz)}, 1.22 - 1.47 \text{ (7H, m)}, 1.74 - 1.93 \text{ (2H, m)}, 2.80 \text{ (2H, t, J} = 7.5 \text{ Hz)}, 4.37 \text{ (2H, q, J} = 7.5 \text{ Hz)}, 5.47 \text{ (2H, s)}, 6.39 \text{ (1H, dd, J} = 9, 2 \text{ Hz)}, 7.08 \text{ (1H, td, J} = 9, 2 \text{ Hz)}, 7.19 - 7.33 \text{ (1H, m)}, 7.48 \text{ (1H, dd, J} = 9, 2 \text{ Hz)}, 7.79 \text{ (1H, d, J} = 9 \text{ Hz)}, 7.94 \text{ (1H, d, J} = 2 \text{ Hz)}, 8.00 \text{ (1H, dd, J} = 9, 2 \text{ Hz)}.$ 

< Example 7; 5-Carboxyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (55) >

Ethanol (20 ml) and 10% sodium hydroxide aqueous solution (10.4 g) were added to 1-(2-chlorobenzyl)-5-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole (2.8 g). The solution was then refluxed by heating for four hours. After cooling the reaction solution, the acidity of the solution was adjusted to pH 6 with 10% hydrochloric acid. Crystals were collected, washed with water, dried through by evaporation under reduced pressure, and colorless solids of 5-carboxyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (55) (2.46 g) were obtained. [Physical Characteristics of the Compound (55)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.93 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.75 (2H, m), 2.79 (2H, t, J = 7.5 Hz), 5.61 (2H, s), 6.49 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.21 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.33 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.46 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.80 (1H, d, J = 7.5 Hz) 8.20 (1H, s).

## < Example 8 >

The following compounds were synthesized by using the same method as described in Example 7.

< Example 8-1; 6-Carboxy-1-(3-methylbenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (56) > [Physical Characteristics of the Compound (56)] Colorless solid.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.97 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.78 (2H, m), 2.23 (3H, s), 3.86 (2H, q, J = 7.5Hz), 5.53 (2H. s), 6.80 (1H, d, J = 7.5Hz), 6.91 (1H, s), 7.07 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.21 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.65 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.79 (1H, d, J = 7.5Hz), 8.04 (1H, s).

```
Example S-2; 2-n-Butyl-7-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole (57) > [Physical Characteristics of the Compound (57)]
{}^{1}\text{H-NMR (DMSO-d6, \delta): 0.84 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.34 (2H, m), 1.71 (2H, m), 2.80 (2H, t, J = 7.5Hz), 5.89 (2H. s), 6.03 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.13 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.27 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.48 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.63 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.87 (1H, d, J = 7.5Hz).
```

< Example 8-3; 6-Carboxy-2-cyclopropyl-1-(2-fluorobenzyl)benzimidazole (58) > [Physical Characteristics of the Compound (58)]
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 1.04 – 1.19 (4H, m), 2.37 (1H, m), 5.79 (2H, s), 7.00 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.15 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.27 (1H, t, J = 10.5Hz), 7.37 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.82 (1H, d, J = 7.5Hz), 8.11 (1H, s).
mp: 224 - 229°C.

< Example 8-4; 2-n-Butyl-6-carboxy-1-(2-fluorobenzyl)benzimidazole (59) > [Physical Characteristics of the Compound (59)]  $^{1}$ H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.87 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.26 – 1.48 (2H, m), 1.60 – 1.80 (2H, m), 2.90 (2H, t, J = 7.5Hz), 5.63 (2H. s), 6.89 (1H, td, J = 9, 2Hz), 7.13 (1H, td, J = 9, 2Hz), 7.20 – 7.44 (2H, m), 7.64 (1H, d, J = 9Hz), 7.80 (1H, dd, J = 9, 2Hz), 8.08 (1H, d, J = 2Hz). mp: 216 - 219°C.

< Example 9; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-6-chlorocarbonyl-2-cyclopropylbenzimidazole Hydrochloride (60) >

A suspension was prepared by adding 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-cyclopropylbenzimidazole (390mg) to methylene chloride (10ml) which included N,N-dimethylformamide (one drop). Oxalyl chloride (0.208ml) was dripped into the suspension over a period of a few minutes at room temperature. After stirring for two hours at the same temperature, the mixed material was concentrated under reduced pressure. Isopropyl ether was added to the residuum, which was then turned into powder. Thus, white powder of 1-(2-chlorobenzyl)-6-chlorocarbonyl-2-cyclopropylbenzimidazole hydrochloride (60) (450mg) was obtained. Because this material is unstable, it was used as a source material for the next process without purification.

< Example 10; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-6-(4-dimethylaminophenylmethylcarbamoyl)-2-n-propylbenzimidazole (61) >

6-Carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (400mg) was dissolved in methylene chloride (3ml) to which one drop of N,N-dimethylformamide had been added. Oxalyl chloride (0.208ml) was added to this solution at 5°C. After the obtained solution was stirred for one hour at room temperature, the solution was concentrated under reduced pressure. The residuum was dissolved in methylene chloride (3ml), which was then added at room temperature to a mixture solution prepared by adding 4-dimethylaminobenzylamine

hydrochloride (271mg) and triethylamine (1ml) to methylene chloride (10ml). The obtained reaction mixture was stirred for one hour at the same temperature, washed with water, dried, and then concentrated under reduced pressure. The residuum was developed and purified using thin film chromatography, and 1-(2-chlorobenzyl)-6-(4-

dimethylaminophenylmethylcarbamoyl)-2-n-propylbenzimidazole (61) (215mg) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (61)]

Colorless crystal.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.01 (3H, t, J = 7Hz), 1.88 (2H, sextet, J = 7Hz), 2.76 (2H, t, J = 7Hz), 2.95 (6H, s), 4.50 (2H, d, J = 5Hz), 5.45 (2H, s), 6.32 (1H, d, J = 5Hz), 6.36 (1H, d, J = 7Hz), 6.72 (2H, d, J = 10Hz), 7.07 (1H, dt, J = 1, 8Hz), 7.20 – 7.25 (3H, m), 7.46 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 7.58 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 7.76 (1H, d, J = 8Hz), 7.82 (1H, d, J = 1Hz). mp: 155 - 156°C.

< Example 11; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-6-morpholinocarbamoyl-2-n-propylbenzimidazole (62) >

By using the same method of Example 10, 1-(2-chlorobenzyl)-6-morpholinocarbamoyl-2-n-propylbenzimidazole (62) (205mg) was obtained from 6-carboxyl-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (200mg) and 4-aminomorpholine (124mg). [Physical Characteristics of the Compound (62)]

Colorless crystal.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.03 (3H, t, J = 8Hz), 1.88 (2H, sextet, J = 8Hz), 2.62 (4H, bs), 2.72 (2H, t, J = 8Hz), 3.85 (4H, bs), 5.42 (2H, s), 6.42 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 7.08 (1H, dt, J = 1, 8Hz), 7.20 – 7.28 (3H, m), 7.47 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 7.78 (1H, dd, J = 1, 8Hz). mp: 195 - 197°C.

< Example 12; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-2-n-propyl-6-thiomorpholinocarbonylbenzimidazole (63) >

By using the same method of Example 10, 1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propyl-6-thiomorpholinocarbonylbenzimidazole (63) (160mg) was obtained from 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (200mg) and thiomorpholine (125mg).

[Physical Characteristics of the Compound (63)]

Colorless crystal.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.03 (3H, t, J = 8Hz), 1.88 (2H, sextet, J = 8Hz), 2.78 (2H, t, J = 8Hz), 2.96 (4H, bt, J = 5Hz), 3.88 (4H, bt, J = 5Hz), 5.46 (2H, s), 6.34 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 7.08 (1H, dt, J = 1, 8Hz), 7.26 (2H, dt, J = 1, 8Hz), 7.47 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 7.58 (1H, bd, J = 1, 8Hz), 7.76 (1H, s), 7.78 (1H, d, J = 8Hz).

mp: 160 - 162°C.

< Example 13; Synthesis of 2-n-Butyl-1-(2-chlorobenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]

benzimidazole (64) >

By using the same method of Example 10, 2-n-butyl-1-(2-chlorobenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (64) (230mg) was obtained from 6-carboxy-2-n-butyl-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole (200mg) and 2-aminomethylpyridine (126mg). [Physical Characteristics of the Compound (64)]

Colorless crystal.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>2</sub>, δ): 0.92 (3H, t, J = 8Hz), 1.42 (2H, sextet, J = 8Hz), 1.82 (2H, quintet, J = 8Hz), 2.82 (2H, t, J = 8Hz), 4.76 (1H, d, J = 5Hz), 5.46 (2H, s), 6.38 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 7.08 (1H, dt, J = 1, 8Hz), 7.18 – 7.26 (2H, s), 7.32 (1H, d, J = 8Hz), 7.46 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 7.62 (1H, dt, J = 1, 8Hz), 7.72 (1H, dt, J = 1, 8Hz), 7.82 (1H, d, J = 8Hz), 7.88 (1H, d, J = 1Hz), 8.56 (1H, dd, J = 1, 8Hz).

mp: 175 - 176°C.

< Example 14; Synthesis of 2-n-Butyl-5-carbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole (65) > By using the same method of Example 10, 2-n-butyl-5-carbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole (65) (170mg) was obtained from 2-n-butyl-1-(2-chlorobenzyl)-5-carboxybenzimidazole (100mg).

[Physical Characteristics of the Compound (65)]

Colorless crystal.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.84 (3H, t, J = 8Hz), 1.35 (2H, sextet, J = 8Hz), 1.68 (2H, quintet, J = 8Hz), 2.78 (2H, t, J = 8Hz), 5.58 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 7.25 (1H, dt, J = 1, 8Hz), 7.28 (1H, bs), 7.35 (1H, dt, J = 1, 8Hz), 7.42 (1H, d, J = 10Hz), 7.56 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 7.74 (1H, dd, J = 1, 10Hz), 7.96 (1H, bs), 8.20 (1H, d, J = 1Hz). mp: 195 - 198°C.

< Example 15; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-2-cyclopropyl-6-morpholinocarbonylbenzimidazole (66) >

1-(2-Chlorobenzyl)-6-chlorocarbonyl-2-cyclopropylbenzimidazole hydrochloride (140mg) was added at room temperature to a solution which had been prepared by adding morpholine (298mg, a 30% methanol solution) to methylene chloride (10ml). After the reaction mixture was stirred for one hour at the same temperature, it was washed with water, dried and concentrated under reduced pressure. The residuum was recrystallized using ether and thus, 1-(2-chlorobenzyl)-2-cyclopropyl-6-morpholinocarbonylbenzimidazole (66) (20mg) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (66)]

Colorless crystal.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.04 – 1.12 (2H, m), 1.25 – 1.32 (2H, m), 1.82 – 1.96 (1H, m), 3.68 (8H, bs), 5.56 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 7.13 (1H, dt, J = 1, 8Hz), 7.22 – 7.29 (2H, m), 7.30 (1H, d, J = 1Hz), 7.46 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 7.77 (1H, d, J = 8Hz). mp: 193 - 195°C.

< Example 16; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-2-cyclopropyl-6-[(2-pyridylmethyl) carbamoyl]benzimidazole (67) >

By using the same method of Example 10, 1-(2-chlorobenzyl)-2-cyclopropyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (67) (95mg) was obtained from 1-(2-chlorobenzyl)-6-chlorobarbonyl-2-cyclopropylbenzimidazole hydrochloride (150mg) and 2-aminomethylpyridine (85mg).

[Physical Characteristics of the Compound (67)]

Colorless crystal.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.02 – 1.13 (2H, m), 1.24 – 1.32 (2H, m), 1.82 – 1.95 (1H, m), 4.76 (2H, d, J = 5Hz), 5.59 (2H, s), 7.11 (1H, dt, J = 1, 8Hz), 7.20 – 7.26 (2H, m), 7.34 (1H, d, J = 8Hz), 7.46 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 7.60 (1H, t, J = 5Hz), 7.66 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 7.73 (1H, s), 7.88 (1H, s).

mp: 134 - 135°C.

## < Example 17 >

The following compounds were synthesized by using the same method as described in Example 15.

< Example 17-1; 1-(2-Chlorobenzyl)-2-cyclopropyl-6-(2-pyridylcarbamoyl)benzimidazole (68) >

[Physical Characteristics of the Compound (68)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.16 (2H, m), 1.32 (2H, m), 1.92 (1H, m), 5.61 (2H, s), 6.57 (1H, d, J = 7.5 and 1.5Hz), 7.15 (1H, dt, J = 7.5 and 1.5Hz), 7.22 – 7.31 (2H, m), 7.48 (1H, dd, J = 7.5 and 1.5Hz), 7.77 (1H, d, J = 9Hz), 8.05 (2H, m). mp: 206 - 209°C.

< Example 17-2; 6-(2-Carboxy-1-pyrrolidinocarbonyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (69) >

[Physical Characteristics of the Compound (69)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.92 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.65 – 1.99 (5H, m), 2.25 (1H, m), 2.77 (2H, t, J = 7.5Hz), 3.50 (2H, m), 4.40 (1H, m), 5.52 (2H, s), 6.53 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.21 – 7.71 (6H, m).

mp: 96°C.

< Example 17-3; 1-(2-Chlorobenzyl)-2-cyclobutyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl] benzimidazole (70) >

[Physical Characteristics of the Compound (70)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.90 – 2.21 (2H, m), 2.25 – 2.37 (2H, m), 2.40 – 2.65 (2H, m), 3.64 (1H, m), 4.76 (2H, d, J = 5Hz), 5.39 (2H, s), 6.33 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.05 (1H, t, J = 5Hz)

7.5Hz), 7.16 – 7.26 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.46 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.69 – 7.76 (3H, m), 7.73 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.86 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 5Hz).

mp: 183 - 185°C.

< Example 17-4; (1-(2-Chlorobenzyl)-2-n-propyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl] benzimidazole (71) >

[Physical Characteristics of the Compound (71)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.03 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.90 (2H, m), 2.80 (2H, t, J = 7.5Hz), 4.80 (2H, d, J = 5Hz), 5.44 (2H, s), 6.40 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.09 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.21 – 7.27 (3H, m), 7.34 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.47 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.64 – 7.72 (2H, m), 7.83 (1H, dd, J = 7.5 and 2Hz), 8.30 (1H, d, J = 2Hz), 8.56 (1H, d, J = 5Hz). mp: 115 - 116°C.

< Example 17-5; 1-(2-Chlorobenzyl)-6-[N-methyl-N-(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-2-n-propylbenzimidazole (72) >

[Physical Characteristics of the Compound (72)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 1.03 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.87 (2H, m), 2.79 (2H, t, J = 7.5Hz), 3.05 (3H, brs), 4.60 (1H, brs), 4.87 (1H, brs), 5.40 (2H, d, J = unknown), 6.38 (1H, d, J = unknown), 7.05 (1H, brs), 7.20 (3H, m), 7.35 – 7.49 (3H, m), 7.60 – 7.81 (2H, m), 8.54 (1H, brs).

mp: 99°C.

< Example 17-6; 1-(2-Chlorobenzyl)-6-piperonylcarbamoyl-2-n-propylbenzimidazole (73) > [Physical Characteristics of the Compound (73)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.01 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.88 (2H, m), 2.78 (2H, t, J = 7.5Hz), 4.54 (2H, d, J = 5Hz), 5.45 (2H, s), 5.95 (2H, s), 6.36 (1H, d, J = 7.5Hz), 6.44 (2H, t, J = 5Hz), 6.75 – 6.85 (3H, m), 7.08 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.23 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.45 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.67 (1H, dd, J = 7.5, 2Hz), 7.78 (2H, d, J = 7.5Hz), 7.83 (1H, s). mp: 131 - 134°C.

< Example 17-7; 1-(2-Chlorobenzyl)-6-phenylcarbamoyl-2-n-propylbenzimidazole (74) > [Physical Characteristics of the Compound (74)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.03 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.90 (2H, m), 2.81 (2H, t, J = 7.5Hz), 5.47 (2H, s), 6.40 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.06 – 7.18 (2H, m), 7.26 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.35 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.48 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.64 (2H, d, J = 7.5Hz), 7.72 (1H, dd, J = 7.5 and 2Hz), 7.85 – 7.95 (3H, m).

mp: 168°C.

< Example 17-8; 1-(2-Chlorobenzyl)-2-n-propyl-6-[(4-pyridylmethyl)carbamoyl] benzimidazole (75) >

[Physical Characteristics of the Compound (75)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.93 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.76 (2H, m), 2.78 (2H, t, J = 7.5Hz),

4.49 (2H, d, J = 5Hz), 6.42 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.27 (2H, d, J = 7.5Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.57 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.69 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.80 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.97 (1H, s), 8.48 (2H, t, J = 7.5Hz), 9.03 (1H, t, J = 5Hz).

mp: 170 - 173°C.

< Example 17-9; 1-(2-Chlorobenzyl)-2-n-propyl-6-[(3-pyridylmethyl)carbamoyl] benzimidazole (76) >

[Physical Characteristics of the Compound (76)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.95 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.76 (2H, m), 2.80 (2H, t, J = 7.5Hz), 4.50 (2H, d, J = 5Hz), 5.60 (2H, s), 6.42 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.23 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.30 – 7.58 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.67 – 7.74 (2H, m), 7.75 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.97 (1H, s), 8.46 (1H, d, J = 5Hz), 8.56 (1H, s), 9.0 (1H, t, J = 5Hz). mp: 193 - 195°C.

< Example 17-10; 1-(2-Chlorobenzyl)-6-[N-methyl-N-(2-pyridyl)carbamoyl]-2-n-propylbenzimidazole (77) >

[Physical Characteristics of the Compound (77)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.90 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.70 (2H, m), 2.73 (2H, t, J = 7.5Hz), 3.40 (3H, s), 5.42 (2H, s), 6.23 (1H, d, J = 7.5Hz), 6.91 (1H, d, J = 7.5Hz), 6.98 (1H, m), 7.15 – 7.25 (3H, m), 7.36 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.46 – 7.57 (3H, m), 8.23 (1H, m). mp: 143 - 146°C.

< Example 17-11; 1-(2-Chlorobenzyl)-6-(homopiperidinocarbonyl)-2-n-propylbenzimidazole (78) >

[Physical Characteristics of the Compound (78)]

 $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.03 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.46 – 1.94 (10H, m), 2.80 (2H, t, J = 7.5Hz), 3.32 (2H, brs), 3.64 (2H, t, J = 7.5Hz), 5.41 (2H, s), 6.42 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.07 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.19 – 7.29 (3H, m), 7.45 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.76 (1H, d, J = 7.5Hz). mp: 136 - 137°C.

< Example 17-12; 1-(3-Methylbenzyl)-2-n-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl] benzimidazole (79) >

[Physical Characteristics of the Compound (79)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.02 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.88 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.81 (2H, t, J = 7.5Hz), 4.76 (2H, d, J = 5Hz), 5.36 (2H, s), 6.78 – 6.84 (2H, m), 7.07 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.13 - 7.22 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.57-7.72 (2H, m), 7.78 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.94 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 5 Hz).

mp: 129 – 131 °C.

< Example 17-14; 1-(2-Chlorobenzyl)-2-ethyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (81) >

[Physical Characteristics of the Compound (81)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.43 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.84 (2H, q, J = 7.5 Hz), 4.76 (2H, d, J = 5 Hz), 5.45 (2H, s), 6.37 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.07 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.19-7.28 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 7.5 and 2 Hz), 7.62-7.75 (3H, m), 7.82 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.89 (1H, d, J = 2 Hz), 8.55 (1H, d, J = 5 Hz). mp: 167 - 168 °C.

< Example 17-15; 2-n-Butyl-1-(2-chlorobenzyl)-7-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl] benzimidazole (82) >

[Physical Characteristics of the Compound (82)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.93 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.42 (2H, m), 1.83 (2H, m), 2.81 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.44 (2H, d, J = 5 Hz), 5.70 (2H, s), 6.13 (1H, dd, J = 7.5 and 2 Hz), 6.85 - 6.97 (3H, m), 7.12 - 7.28 (4H, m), 7.34 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.62 (1H, dt, J = 7.5 and 2 Hz), 7.88 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.40 (1H, d, J = 5 Hz).

mp: 112 - 114 °C.

< Example 17-16; 2-Cyclopropyl-1-(2-fluorobenzyl)-6-(piperonylcarbamoyl)benzimidazole (83) >

[Physical Characteristics of the Compound (83)]

 $^{1}$ H-NMR (DMSO - d6, δ): 1.05 (4H, m), 2.27 (1H, m), 4.38 (2H, d, J = 5 Hz), 5.71 (2H, s), 5.98 (2H, s), 6.73-6.91 (4H, m), 7.14 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.27 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.36 (1H, m), 7.55 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 7.5 and 2 Hz), 8.04 (1H, s), 8.87 (1H, t, J = 5 Hz).

mp: 170 - 173 °C.

< Example 17-17; 2-[[1-(2-Chlorobenzyl)-2-ethylbenzimidazole-6-yl]carbonylaminomethyl]-pyridine 1-Oxide (84) >

[Physical Characteristics of the Compound (84)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.42 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.82 (2H, q, J = 7.5 Hz), 4.81 (2H, d, J = 7.5

Hz), 5.43 (2H, s), 6.31 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.06 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.20-7.31 (3H, m), 7.44 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 7.5 and 2 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 7.5 and 2 Hz), 7.77 - 7.83 (2H, m), 7.96 (1H, t, J = 7.5 Hz), 8.23 (1H, dd, J = 7.5 and 2 Hz). mp: 204 - 207 °C.

< Example 17-18; 2-n-Butyl-1-(2-fluorobenzyl)-6-(2-pyridylmethylcarbamoyl)benzimidazole (85) >

[Physical Characteristics of the Compound (85)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.92 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.38 - 1.49 (2H, m), 1.77 - 1.88 (2H, m), 2.86 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.78 (2H, d, J = 5 Hz), 5.46 (2H, s), 6.67 (1H, t, J = 9 Hz), 7.00 (1H, t, J = 9 Hz), 7.13 (1H, t, J = 9 Hz), 7.19 - 7.31 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 9 Hz), 7.60 (1H, br peak), 7.65 - 7.74 (2H, m), 7.79 (1H, d, J = 9 Hz), 7.97 (1H, d, J = 2 Hz), 8.58 (1H, d, J = 5 Hz). mp: 154-155 °C.

< Example 18; Synthesis of 6-t-Butoxycarbonylamino-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (86) >

6-Carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (200mg) was suspended in t-butyl alcohol (5ml), then diphenylphosphorylazide (0.19ml) and diisopropylethylamine (0.21ml) were added at room temperature. The reaction mixture was refluxed for 4 hours. Then, the solution was separated into layers using ethyl acetate and water. After the organic layer was washed with water and dried, it was concentrated under reduced pressure. The residuum was developed and purified using column chromatography with ethyl acetate/hexane ( $1/10 \sim 1/3$ ), re-crystallized in ethyl acetate/hexane and 6-t-butoxycarbonylamino-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (86) (165mg) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (86)]

Colorless crystal.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.98 (3H, t, J = 8 Hz), 1.50 (9H, s), 1.86 (2H, sextet, J = 8 Hz), 2.72 (2H, t, J = 8 Hz), 5.38 (2H, s), 6.40 (1H, dd, J = 1, 8 Hz), 6.95 (1H, dd, J = 1, 10 Hz), 7.08 (1H, dt, J = 1, 8 Hz), 7.24 (1H, dt, J = 1, 8 Hz), 7.28 (1H, d, J = 1 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 1, 8 Hz), 7.66 (1H, d, J = 10 Hz). mp: 166 - 168 °C.

< Example 19; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-6-cyano-2-n-propylbenzimidazole (87) >

Dichloromethane solution (1 mole concentration) (0.14ml) of titanium tetrachloride and triethylamine (0.36ml) were added to a tetrahydrofuran solution (4ml) of 6-carbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (200mg) at 0 °C, and the solution was stirred for two hours at 20°C. The reaction mixture was separated into layers using ethyl acetate and water. The organic layer was washed with water, dried and concentrated under reduced pressure. The residuum was developed and purified using column chromatography with

ethyl acetate/hexane (1/10 ~ 1/3). The material was re-crystallized using ethyl acetate/hexane and 1-(2-chlorobenzyl)-6-cyano-2-n-propylbenzimidazole (87) (140mg) was obtained. [Physical Characteristics of the Compound (87)]

Colorless crystal

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.05 (3H, t, J = 8 Hz), 1.90 (2H, sextet, J = 8 Hz), 2.85 (2H, t, J = 8 Hz), 5.45 (2H, s), 6.42, (1H, dd, J = 1, 8 Hz), 7.15 (1H, dt, J = 1, 8 Hz), 7.28 (1H, dt, J = 1, 8 Hz), 7.48 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 10 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 1, 8 Hz), 7.85 (1H, d, J = 10 Hz). mp: 124 – 126 °C.

< Example 20; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-6-mesylamino-2-n-propylbenzimidazole (88) >

1-(2-Chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (150mg) and triethylamine (61mg) were dissolved in methylene chloride (3ml). Methanesulfonyl chloride (70mg) was added to the mixture solution at room temperature, stirred for 1 hour, and then washed with diluted hydrochloric acid. After it was washed with water, it was dried and the solvent was removed through evaporation under reduced pressure. The solid residuum was filtered using ether, and 1-(2-chlorobenzyl)-6-mesylamino-2-n-propylbenzimidazole (88) (124mg) was obtained. [Physical Characteristics of the Compound (88)]

<sup>1</sup>H-NMR, (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD, δ): 0.94 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.76 (2H, m), 2.71 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.81 (3H, s), 5.36 (2H, s), 6.40 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.98 - 7.22 (4H, m), 7.40 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.59 (1H, d, J = 7.5 Hz). mp: 191 – 193 °C.

< Example 21; Synthesis of 6-Acetylamino-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (89) >

Acetic anhydride (62mg) was added to a methylene chloride (3ml) solution of 6-amino-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (150mg) and triethylamine (61mg) at room temperature, and the solution was stirred for one hour. After it was washed with water and dried, the solvent was removed through evaporation under reduced pressure. The residuum was crystallized with ether, and 6-acetylamino-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (89) (143mg) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (89)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.00 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.86 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.73 (2H, t, J = 7.5 Hz), 5.39 (2H, s), 6.43 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.98 - 7.11 (2H, m), 7.22 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.45 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.59 (1H, brs), 7.68 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.84 (1H, d, J = 1.5 Hz). mp: 180 - 182 °C.

< Example 22; Synthesis of 6-Amino-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (90) > 6-t-Butoxycarbonylamino-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (700mg) was dissolved in a mixture solvent of methylene chloride (10ml) and trifluoroacetic acid

(1ml), and the solution was stirred for five hours at room temperature. A small amount of methylene chloride was added into the reaction solution, and the solution was washed with sodium carbonate aqueous solution. After it was dried, the solvent was removed through evaporation. The residuum was crystallized using a mixture solvent of normal hexane and ether, and 6-amino-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (90) (455mg) was obtained. [Physical Characteristics of the Compound (90)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.01 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.86 (2H, m), 2.73 (2H, t, J = 7.5 Hz), 5.30 (2H, s), 6.41 (1H, d, J = 1.5 Hz), 6.48 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 7.5 and 1.5 Hz), 7.10 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.25 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.46 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.57 (1H, d, J = 7.5 Hz).

mp: 121 - 122 °C.

Example 23; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-2-n-propyl-6-ureidobenzimidazole (91) > By using the same method as described in Example 21, 1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propyl-6-ureidobenzimidazole (91) was produced.

[Physical Characteristics of the Compound (91)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.93 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.72 (2H, m), 2.73 (2H, t, J = 7.5 Hz), 5.43 (2H, s), 5.73 (2H, s), 6.42 (1H, dd, J = 7.5 and 1.5 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 7.5 and 1.5 Hz), 7.22 (1H, dt, J = 7.5 and 1.5 Hz), 7.33 (1H, dt, J = 7.5 and 1.5 Hz), 7.45 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.50 (1H, s), 7.57 (1H, dd, J = 7.5 and 1.5 Hz), 8.50 (1H, s). mp: 198 °C.

< Production Example 12; Production of 3-Acetylamino-4-nitro-ethylbenzoate >

Acetyl chloride (9ml) was added to a mixture of 3-amino-4-nitro-ethylbenzoate (18.4g) and N,N-dimethylaniline (200ml) under ice-chilled conditions, and the solution was stirred for 2 hours at room temperature. It was stirred for another 2 hours at 50°C. The reaction solution was poured into the cold 1N-hydrochloric acid, and then extraction was performed with ethyl acetate twice. After the organic layer was washed with 1N-hydrochloric acid, then with water, and dried, the solvent was removed through evaporation under reduced pressure. The residuum was purified using silica gel column chromatography (eluate: ethyl acetate/hexane =  $1/10 \sim 1/4$ ) and thus, 3-acetylamino-4-nitro-ethylbenzoate (19.6g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.42 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.32 (3H, s), 4.43 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 1.8 and 8.7 Hz), 8.25 (1H, d, J = 8.7 Hz), 9.35 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.19 (1H, s).

< Production Example 13; Production of 4-Nitro-3-phenylacetylamino-ethylbenzoate > By using the method of Production Example 12, 4-nitro-3-phenylacetylamino-ethylbenzoate (3.30g) was obtained from 3-amino-4-nitro-ethylbenzoate (2.02g) and phenylacetyl chloride (1.87g).

[Physical Characteristics of the Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.41 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.85 (2H, s), 4.42 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.34 - 7.49 (5H, m), 7.79 (1H, m), 8.19 (1H, d, J = 8.7 Hz), 9.39 (1H, d, J = 1.6 Hz), 10.15 (1H, s).

< Production Example 14; Production of 3-[N-(2-chlorobenzyl)acetylamino]-4-nitroethylbenzoate >

60% sodium hydride (0.406g) was added to an N,N-dimethylformamide (12ml) solution of 3-acetylamino-4-nitro-ethylbenzoate (1.706g) in an ice bath, and the solution was stirred for 40 minutes at room temperature. Then an N,N-dimethylformamide (10ml) solution of 2-chlorobenzyl bromide (1.806g) was added and the solution was stirred for three hours at room temperature. The reaction mixture was poured into cold 1N-hydrochloric acid, then extraction was performed using ethyl acetate twice. The organic layer was washed with 1N-hydrochloric acid, and then with water. After the solution was dried, the solvent was removed through evaporation under reduced pressure. The residuum was purified using silica gel column chromatography (eluate: ethyl acetate/hexane = 1/10 ~ 1/4), and oily 3-[N-(2-chlorobenzyl)acetylamino]-4-nitro-ethylbenzoate (2.08g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.38 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.92 (3H, s), 4.28 - 4.45 (2H, m), 4.72 (1H, d, J = 14.5 Hz), 5.34 (1H, d, J = 14.5 Hz), 7.16-7.44 (4H, m), 7.69(1H, d, J = 1.7 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 1.7 and 8.4 Hz).

< Production Example 15; Production of 4-Nitro-3-[N-[2-(trifluoromethyl)benzyl] acetylamino]ethylbenzoate >

By using the method of Production Example14, 4-nitro-3-[N-[2-(trifluoromethyl)benzyl]acetylamino]ethylbenzoate (1.82g) was obtained from 3-acetylamino-4-nitro-ethylbenzoate (1.49g) and 2-(trifluoromethyl)benzyl bromide (1.69g). [Physical Characteristics of the Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.37 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.96 (3H, s), 4.29-4.42 (2H, m), 4.78 (1H, d, J = 15.4 Hz), 5.40 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.38 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.51 - 7.58 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.67 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.92 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 1.7 and 8.4 Hz).

mp: 153.5 - 158.0 °C.

< Production Example 16: Production of 4-Nitro-3-[N-[4-(trifluoromethyl)benzyl] acetylamino]ethylbenzoate >

By using the method of Production Example 14, 4-nitro-3-[N-[4-(trifluoromethyl)benzyl]acetylamino-ethylbenzoate (1.52g) was obtained from 3-acetylamino-4-nitro-ethylbenzoate (1.50g) and 4-(trifluoromethyl)benzyl bromide (1.71g). [Physical Characteristics of the Compound] 'H-HMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.36 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.91 (3H, s), 4.32 - 4.43 (2H, m), 4.42 (1H, d, J

= 14.6 Hz), 5.33 (1H, d, J = 14.6 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.61 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.96 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.12 (1H, dd, J = 1.8 and 8.4 Hz).

< Production Example 17; Production of 3-[N-(2-Cyanobenzyl)acetylamino]-4-nitro-benzoic</p>
Acid 2-Cyanobenzyl Ester >

At room temperature, an N,N-dimethylformamide (10ml) solution of 3-acetylamino-4-nitro-benzoic acid (1.50g) was dripped into a slurry of 60% sodium hydride (0.802g) and N,N-dimethylformamide (10ml), and the mixture was stirred for 30 minutes. Next, an N,N-dimethylformamide (10ml) solution of 2-cyanobenzyl bromide (3.93g) was dripped into the solution, and the solution was stirred for 30 minutes. In the reaction solution, ethyl acetate was poured, and precipitated crystals were separated through filtration. The obtained crystals were washed with ethyl acetate, then dissolved in chloroform. When the filtrate without solid materials was concentrated, 1.96g of yellow crystals of 3-[N-(2-cyanobenzyl)acetylamino]-4-nitro-benzoic acid 2-cyanobenzyl ester was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.92 (3H, s), 4.92 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.24 (2H, d, J = 4.9 Hz), 5.44 (2H, dd, J = 7.9 and 2.9 Hz), 7.36 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.47 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.52 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.56 - 7.62 (2H, m), 7.63 - 7.71 (2H, m), 7.76 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.80 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.25 (1H, dd, J = 8.4 and 1.8 Hz).

< Production Example 18; Production of 4-Amino-3-(N-i-propylbutyrylamino)-ethylbenzoate >

At room temperature, an N,N-dimethylformamide (10ml) solution of 3-butyrylamino-4-nitroethylbenzoate (2.00g) was dripped into a slurry of 60% sodium hydride (0.428g) and N,Ndimethylformamide (10ml), and the mixture was stirred for 30 minutes. Then, an N,Ndimethylformamide (10ml) solution of isopropyl iodide (1.46g) was dripped into the solution, and the solution was stirred for 5 days at 100 °C. The reaction solution was poured into a mixture solution of diluted hydrochloric acid (80g) and ethyl acetate (80g), then separated into layers. The obtained organic layer was washed with water (50g), and concentrated under reduced pressure. The residuum was purified using silica gel column chromatography (eluate: hexane/ethyl acetate = 4/1) and a preliminarily purified material (0.260g) of 4-nitro-3-(N-i-propylbutyrylamino)-ethylbenzoate was obtained. Subsequently, under room temperature, ethanol (3ml) and acetic acid (2ml) were added to the 3-(N-ipropylbutyrylamino)-4-nitro-ethylbenzoate (0.260g). Further, reduced iron (0.519g) was added to the solution, and the solution was refluxed by heating for four hours. Using filter aid, solids were removed, and the filtrate was concentrated. Ethyl acetate (30ml) and diluted hydrochloric acid (30ml) were added to the residuum, and the solution was separated into layers. Its organic layer was washed with water and concentrated under reduced pressure. The residuum was purified using fractional thin film silica gel column chromatography (developing solvent: hexane/ethyl acetate = 1/1), and 0.06g of 4-amino-3-(N-ipropylbutyrylamino)ethylbenzoate was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.82 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.01 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.24 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.54 - 1.62 (2H, m), 1.87 - 2.04 (2H, m), 4.34 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.45 (2H, s), 4.88 - 4.96 (1H, m), 6.78 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.64 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.4 and 1.9 Hz).

< Production Example 19; Production of 3-Nitro-4-phenylacetylamino-ethylbenzoate > By using the method of Production Example 12, 3-nitro-4-phenylacetylamino-ethylbenzoate (6.00g) was obtained from 4-amino-3-nitro-ethylbenzoate (4.04g) and phenylacetyl chloride (3.74g).

Production Example 20; Production of N-Benzenesulfonyl-3-amino-4-nitrobenzamide > N,N'-carbonyldiimidazole (28.9g) was added to an N,N-dimethylformamide (300ml) solution of 3-acetylamino-4-nitro-benzoic acid (20.0g), and the solution was stirred for 1 hour at room temperature. Further, benzenesulfonamide (28.00g) and diazabicycloundecene (27.16g) were added to the solution and the solution was stirred for 4 days at 100°C. The solvent was removed through evaporation under reduced pressure. Chloroform and 10% sodium hydroxide aqueous solution were added to the residuum, and the mixture was stirred briskly. 10% hydrochloric acid was added to the aqueous layer and the aqueous layer was neutralized. Chloroform was added and the solution was stirred briskly. The precipitated crystals were separated through filtration, dried and thus, N-benzenesulfonyl-3-amino-4-nitrobenzamide (14.4g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 6.93 (1H, dd, J = 1.8 and 9.0Hz), 7.43 (1H, d, J = 1.8Hz), 7.52 (2H, br s), 7.65 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.74 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.98 - 7.82 (3H, m), 12.74 (1H, s).

< Production Example 21; Production of N-Benzenesulfonyl-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)-4-nitrobenzamide Potassium Salt >

20% potassium hydrogencarbonate aqueous solution (56.5g) and 4-bromomethylbiphenyl (11.5g) were added to a methanol (150ml) solution of N-benzenesulfonyl-3-amino-4-nitrobenzamide (10.0g), and the solution was stirred for 3 hours at 70 °C. The solution was cooled, its precipitated crystals were separated through filtration and dried, and 4.27g of N-benzenesulfonyl-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)-4-nitrobenzamide potassium salt was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 4.65 (2H, d, J = 5.8Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.33 - 7.42 (4H, m), 7.57 - 7.71 (4H, m), 7.75 - 7.81 (2H, m), 8.02 (1H, d, J = 8.9Hz), 8.61 (1H, br t).

IR(Nujol): 1598 cm<sup>-1</sup>

< Production Example 22; Production of N-Benzenesulfonyl-4-amino-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)benzamide Potassium Salt >

5% palladium / carbon (0.64g) was added to a mixture of N-benzenesulfonyl-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)-4-nitrobenzamide potassium salt (4.27g), 20% potassium hydrogencarbonate aqueous solution (10.7g), and methanol (200ml). The solution was then stirred for 14 hours at 35°C under a hydrogen environment. The precipitated crystals were dissolved when a mixture solution of acetone and water (acetone/water = 5/2, 400ml) was added and its solids were separated through filtration. The filtrate was concentrated, the precipitated crystals were separated through filtration and dried, and thus, N-benzenesulfonyl-4-amino-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)benzamide potassium salt (3.15g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 4.31 (2H, d, J = 5.7Hz), 4.85 (2H, s), 4.91 (1H, br t, J = 5.7Hz), 6.45 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.07 (1H, s), 7.13 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.29 - 7.36 (4H, m), 7.43 - 7.47 (4H, m), 7.60 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.65 (2H, d, J = 7.6Hz), 7.73 - 7.76 (2H, m). IR (Nujol): 1574 cm<sup>-1</sup>

< Production Example 23; Production of N-(2-Pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-nitrobenzamide >

Oxylyl chloride (1.25g) was dripped into a methylene chloride (15ml) solution of 4-acetylamino-3-nitro-benzoic acid (1.00g) and N,N-dimethylformamide (0.20g) under ice-chilled conditions. Furthermore, the solution was stirred for 1 hour at room temperature. The reaction solution was concentrated, diisopropyl ether was added, and crystals were formed. These crystals were added to a methylene chloride (15ml) solution of 2-aminomethylpyridine (0.483g) and triethylamine (0.35g). After the solution was stirred for 1 hour at room temperature, the organic layer was washed with water (100ml x twice), and with a sodium hydrogencarbonate aqueous solution (100ml). The organic layer was condensed and 0.99g of N-(2-pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-nitrobenzamide was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.33 (3H, s), 4.76 (2H, d, J = 4.8Hz), 7.25 (1H, dd, J = 5.0 and 7.2Hz), 7.34 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.71 (1H, dt, J = 1.8 and 7.8Hz), 7.84 (1H, s), 8.14 (1H, dd, J = 2.1 and 8.8Hz), 8.58 (1H, d, J = 4.9Hz), 8.77 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.90 (1H, d, J = 8.0Hz), 10.47 (1H, s).

< Production Example 24; Production of N-(2-pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-aminobenzamide >

5% palladium / carbon (2.53g) was added to a methanol (150ml) solution of N-(2-pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-nitrobenzamide (10.0g), and the solution was stirred for 15 — hours at 60°C under a hydrogen environment. The solids were separated through filtration, the residuum, which was obtained by concentrating the filtrate, was purified using silica gel

column chromatography (eluate: ethyl acetate/methanol = 7/3), and thus, 8.02g of N-(2-pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-aminobenzamide was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.06 (3H, s), 4.52 (2H, d, J=5.9Hz), 5.09 (2H, s), 7.70 (1H, dd, J=1.9 and 8.2Hz), 7.22 - 7.30 (3H, m), 7.38 (1H, d, J=8.2Hz), 7.75 (1H, dt, J=1.7 and 7.6Hz), 8.50 (1H, d, J=4.6Hz), 8.84 (1H, t, J=5.8Hz), 9.19 (1H, s).

< Production Example 25; Production of N-(2-Pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-(4-benzyloxybenzylamino)benzamide >

4-Benzyloxybenzyl chloride (1.31g) and sodium hydrogencarbonate (1.18g) were added to an N,N-dimethylformamide (10ml) solution of N-(2-pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-aminobenzamide (0.80g), and the solution was stirred for 2 hours at 90 °C. Chloroform and water were added into the reaction solution and extraction was performed using chloroform. The organic layer was washed with water, concentrated, and purified using silica gel column chromatography, and thus, 0.434g of N-(2-pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-(4-benzyloxybenzylamino)benzamide was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.07 (3H, s), 4.30 (2H, d, J = 5.6Hz), 4.51 (2H, d, J = 5.9Hz), 5.07 (2H, s), 5.68 (1H, t, J = 5.6Hz), 6.97 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.14 (2H, m), 7.25 (2H, dd, J = 3.4 and 7.4Hz), 7.32 (4H, t, 7.5Hz), 7.38 (2H, t, J = 7.1Hz), 7.44 (2H, d, J = 7.2Hz), 7.72 (1H, dt, J = 1.8 and 7.7Hz), 8.49 (1H, dd, J = 1.9 and 5.3Hz), 8.89 (1H, t, J = 5.9Hz), 9.28 (1H, s).

< Production Example 26; Production of N-(2-Pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-(3,4-methylenedioxybenzylamino)benzamide >

3,4-Methylenedioxybenzyl chloride (0.962g) and sodium hydrogencarbonate (0.710g) were added to an N,N-dimethylformamide solution (10ml) of N-(2-pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-aminobenzamide (0.80g), and the solution was stirred for four hours at 80°C. Chloroform and water were added into the reaction solution and extraction was performed using chloroform. The organic layer was washed with water, concentrated, and purified using silica gel column chromatography (eluate: ethyl acetate/methanol = 9/1), and thus, 0.49g of N-(2-pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-(3,4-

methylenedioxybenzylamino)benzamide was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.08 (3H, s), 4.29 (2H, s), 4.52 (2H, d, J = 5.9Hz), 5.27 (1H, s), 5.97 (2H, s), 6.84 - 6.88 (2H, m), 6.96 (1H, s), 7.10 (1H, d, J = 1.3Hz), 7.13 (1H, dd, J = 1.6 and 8.2Hz), 7.25 - 7.32 (3H, m), 7.76 (1H, dt, J = 1.2 and 7.6Hz), 8.51 (1H, d, J = 4.8Hz), 8.90 (1H, t, J = 5.8Hz), 9.28 (1H, s).

< Production Example 27; Production of N-(2-Pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-[4-(1,2,3-thiadiazole-4-yl)benzylamino]benzamide >

4-(4-Bromomethylphenyl)-1,2,3-thiadiazole (1.08g) and sodium hydrogencarbonate (0.710g) were added to a methanol (10ml) solution of N-(2-pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-aminobenzamide (0.800g), and the solution was stirred for 1 hour at 70°C. The reaction solution was concentrated and purified using silica gel column chromatography (eluate: ethyl acetate/methanol = 9/1), and 0.830g of N-(Z-pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-[4-(1,2,3-thiadiazole-4-yl)benzylamino]benzamide was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.11 (3H, s), 4.43 - 5.56 (2H, m), 5.92 (1H, t, J = 5.9Hz), 7.51 (1H, d, J = 1.4Hz), 7.15 (1H, dd, J = 1.6 and 8.1Hz), 7.22 (2H, dd, J = 1.9 and 8.1Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.69 (1H, dt, J = 1.8 and 7.7Hz), 8.09 (2H, d, J = 8.2Hz), 8.47 (1H, dd, J = 1.9 and 5.2Hz), 8.89 (1H, t, J = 5.9Hz), 9.34 (1H, s), 9.58 (1H, s).

< Production Example 28; Production of N-Benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-nitrobenzamide >

N,N'-carbonyldiimidazole (14.45g) was added to an N,N-dimethylformamide (300ml) solution of 4-acetylamino-3-nitro-benzoic acid (10.00g), and the solution was stirred for 1 hour at room temperature. Then, benzenesulfoneamide (14.03g) and diazabicycloundecene (13.58g) were added into the solution, and the solution was stirred for 72 hours at 100°C. After chloroform and water were added into the solution and the solution was separated into layers, the residuum, which was obtained by concentrating the organic layer, was purified using silica gel column chromatography (eluate: ethyl acetate / methanol = 4 / 1), and thus, 12.67g of N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-nitrobenzamide was obtained. [Physical Characteristics of the Compound]

1H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.08 (3H, s), 7.39 - 7.47 (3H, m), 7.65 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.84 (2H, dd, J = 1.4 and 7.7Hz), 8.11 (1H, dd, J = 1.9 and 8.4Hz), 8.38 (1H, d, J = 1.9Hz), 10.34 (1H, s).

< Production Example 29; Production of N-Benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-aminobenzamide >

N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-nitrobenzamide (12.67g) was dissolved with methanol (200ml) and water (30ml), and potassium hydrogencarbonate (7.59g) was added. The solution was hydrogenated with a 5% palladium/carbon (2.53g) catalyst under a hydrogen environment for 24 hours at 40°C. The solids were separated through filtration, the residuum, which was obtained by concentrating the filtrate, was purified using silica gel column chromatography (eluate: ethyl acetate/methanol = 4/1), and 6.72g of N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-aminobenzamide was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.06 (3H, s), 7.07 (1H, dd, J = 1.8 and 8.3Hz), 7.17 (1H, d, J = 1.8Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.61 (2H, t), 7.68 (1H, t), 7.96 (2H, d, J = 7.5Hz), 9.19 (1H, s).

< Production Example 30; Production of N-Benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-(2-nitrobenzylamino)benzamide >

By using the method of Production Example 32, N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-(2-nitrobenzylamino)benzamide (0.79g) was obtained from N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-aminobenzamide (0.60g) and 2-nitrobenzyl bromide (0.52g).

[Physical Characteristics of the Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.08 (3H, s), 4.72 (2H, d, J = 5.0Hz), 5.92 (1H, s), 6.86 (1H, s), 7.13 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.49 - 7.58 (3H, m), 7.60 (2H, d, J = 7.6Hz), 7.66 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.86 (2H, d, J = 7.7Hz), 8.11 (1H, d, J = 8.3Hz), 9.37 (1H, s).

< Production Example 31; Production of N-Benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-benzylaminobenzamide >

By using the method of Production Example 32, N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-benzylaminobenzamide (0.38g) were obtained from N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-aminobenzamide (0.60g) and benzyl bromide (0.47g).

[Physical Characteristics of the Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.07 (3H, s), 4.35 (2H, d, J = 5.5Hz), 5.73 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.14 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.21-7.28 (2H, m), 7.32 (2H, t, J = 7.3Hz), 7.37 (2H, d, J = 7.6Hz), 7.53 (2H, t, J = 7.4Hz), 7.59 (1H, t, J = 7.0Hz), 7.88 (2H, d, J = 7.7Hz), 9.29 (1H, s), 12.34 (1H, s).

< Production Example 32; Production of N-Benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-(2,4-difluorobenzylamino)benzamide >

A methanol (7ml) solution of N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-aminobenzamide (0.60g), 2,4-difluorobenzyl bromide (0.656g), and potassium hydrogencarbonate (0.423g) was stirred for 1 hour at 60°C. The reaction solution was concentrated, its residuum was purified using silica gel column chromatography (eluate: ethyl acetate/methanol = 9/1), and thus, 0.370g of N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-(2,4-difluorobenzylamino)benzamide was obtained. [Physical Characteristics of the Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.05 (3H, s), 4.34 (2H, d, J = 5.5Hz), 5.60 (1H, s), 7.02 (1H, t, J = 8.0Hz), 7.06 (1H, s), 7.16 - 7.27 (3H, m), 7.38 - 7.51 (4H, m), 7.82 (2H, d, J = 7.2Hz), 9.27 (1H, s), 12.35 (1H, s).

< Production Example 33; Production of N-Benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-(4-nitrobenzylamino)benzamide >

By using the method of Production Example 32, N-benzenesulfonyl-4-acetylamino3-(4-nitrobenzylamino)benzamide (0.52g) was obtained from N-benzenesulfonyl-4acetylamino-3-aminobenzamide (0.50g) and 4-nitrobenzyl bromide (0.436g).

[Physical Characteristics of the Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.09 (3H, s), 4.54 (2H, d, J = 5.0Hz), 6.10 (1H, s), 6.89 (1H, d, J = 1.8Hz), 7.14 (1H, dd, J = 1.8 and 8.2Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.58 - 7.65 (4H, m), 7.68 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.92 (2H, dd, J = 1.4 and 7.4Hz), 8.20 (2H, d, J = 8.7Hz), 9.36 (1H, s), 12.28 (1H, s).

< Production Example 34; Production of N-Benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-[4-(1,2,3-thiadiazole-4-yl)benzylamino]benzamide >

By using the method of Production Example 32, N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-[4-(1,2,3-thiadiazole-4-yl)benzylamino]benzamide (0.38g) was obtained from N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-aminobenzamide (0.50g) and 4-(4-bromomethylphenyl)-1,2,3-thiadiazole (0.45g).

[Physical Characteristics of the Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.10 (3H, s), 4.46 (2H, d, J = 5.3Hz), 5.96 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.14 (1H, dd, J = 1.7 and 8.2Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.52 - 7.61 (4H, m), 7.65 (1H, t, J = 7.1Hz), 7.93 (2H, d, J = 7.6Hz), 8.10 (2H, d, J = 8.2Hz), 9.35 (1H, s), 9.58 (1H, s), 12.31 (1H, s).

< Production Example 35; Production of 3-Amino-2-nitro-ethylbenzoate >

A mixture of 3-acetylamino-2-nitro-benzoic acid (20.2g), 97% sulfuric acid (11.4g), and ethanol (300ml) was stirred for 23 hours as it was refluxed by heating. Under reduced pressure, 100ml of ethanol was removed through evaporation. After the solution was cooled down to room temperature, the reaction solution was poured into ice water (200ml) containing sodium hydrogencarbonate. Precipitated crystals were separated through filtration and washed with water. Furthermore, the crystals were dispersed in a 1 to 2 mixture solution (30ml) of ethyl acetate and hexane. The crystals were then separated through filtration, washed with hexane, and subsequently dried. 18.0g of 3-amino-2-nitro-ethylbenzoate was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.39 (3H, t, J = 7.1Hz), 4.37 (2H, q, J = 7.1Hz), 6.41 (2H, br s), 6.83 (1H, d, J = 8.7Hz), 8.00 (1H, dd, J = 1.8 and 8.7Hz), 8.85 (1H, d, J = 1.8Hz).

< Production Example 36; Production of 3-Acetylamino-2-nitro-ethylbenzoate >

Acetyl chloride (13ml) was dripped into a solution of 3-amino-2-nitro-ethylbenzoate (2.98g) and N,N-dimethylaniline (20ml) in an ice bath. The solution was stirred for 48 hours at room temperature. The reaction solution made acidic by adding 10% hydrochloric acid, extraction was performed with ethyl acetate (twice), and the organic layer was washed with water (3 times). Under reduced pressure the solvent was removing and a residuum was obtained. Crystals were formed from the residuum by adding hexane. The crystals were separated through filtration, washed with hexane, dried, and thus, 3.30g of 3-acetylamino-2-

nitro-ethylbenzoate was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.42 (3H, t), 2.33 (3H, s), 4.42 (2H, q), 8.27 (1H, dd, J = 1.9 and 8.9Hz), 8.89 (1H, d, J = 1.9Hz), 8.91 (1H, d, J = 8.9Hz), 10.54 (1H, br s).

< Production Example 37; Production of 4-Acetylamino-3-amino-ethylbenzoate >

Under a hydrogen environment, a mixture of 3-acetylamino-2-nitro-ethylbenzoate (149.4g), 5% palladium/carbon (14.9g), and ethanol (1500ml) was stirred for 15 hours. Solids were separated through filtration, a residuum was obtained by concentrating the filtrate, the obtained residuum was dissolved with a small amount of ethanol, and disopropyl ether was added. Precipitated crystals were separated through filtration, dried, and thus, 114.4g of 4-acetylamino-3-amino-ethylbenzoate was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 1.27 (3H, t), 2.05 (3H, s), 4.23 (2H, q), 5.19 (2H, s), 7.13 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.35 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 8.2Hz), 9.19 (1H, s).

< Example 24; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (92) >

Ethanol (20ml), acetic acid (11ml), and reduced iron (3.07g) were added into 3-[N-(2-chlorobenzyl)acetylamino]-4-nitro-ethylbenzoate (2.07g), and the solution was refluxed for four hours. Solid were separated through filtration, and washed with ethanol. After the filtrate was concentrated, a sodium hydrogencarbonate aqueous solution was added to the residuum, and extraction was performed with ethyl acetate. After it was dried, the solvent was removed through evaporation under reduced pressure. The residuum was purified using silica gel column chromatography (eluate: hexane/ethyl acetate = 100/0 ~ 70/30) and thus, 1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (92) (1.46g) was obtained. [Physical Characteristics of the Compound(92)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.39 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.57 (3H, s), 4.37 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.46 (2H, s), 6.41 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.10 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.25 (1H, t), 7.47 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.94 (1H, s), 8.00 (1H, dd, J = 1.5 and 8.4Hz).

< Example 25; Synthesis of 6-Ethoxycarbonyl-1-methyl-2-n-propylbenzimidazole (93) >

By using the method of Production Example 14, a preliminarily purified material of 3-(N-methylbutyrylamino)-4-nitro-ethylbenzoate (1.00g) was obtained from 3-butyrylamino-4-nitro-ethylbenzoate (1.00g) and methyl iodide (0.843g). Subsequently, by using the method of Example24, 6-ethoxycarbonyl-1-methyl-2-n-propylbenzimidazole (93) (0.56g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound(93)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.08 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.43 (3H, t, J = 7.0Hz), 1.89 - 1.97 (2H, m), 2.89 (2H, t, J = 7.7Hz), 3.79 (3H, s), 4.38 - 4.44 (2H, m), 7.71(1H, d, J = 8.4Hz), 7.96 (1H,

1.4Hz).

< Example 26; Synthesis of 1-n-Butyl-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole (94) > Under room temperature, an N,N-dimethylformamide (10ml) solution of 3butyrylamino-4-nitro-ethylbenzoate (1.86g) was dripped into a slurry of 60% sodium hydride (0.428g) and N,N-dimethylformamide (10ml), and the solution was stirred for 30 minutes at room temperature. Then, an N,N-dimethylformamide (10ml) solution of n-butyl iodide (1.97g) was dripped into the solution and the solution was heated for 13 hours at 50°C. The reaction solution was poured into a mixture solution of diluted hydrochloric acid (70g) and ethyl acetate (70g) and extraction was performed. The obtained organic layer was washed with water (twice), dried, concentrated under reduced pressure, and a preliminarily purified material (2.59g) of 3-(N-n-butylbutyrylamino)-4-nitro-ethylbenzoate was obtained. Subsequently, by using the method of Example 24, 1-n-butyl-6-ethoxycarbonyl-2-npropylbenzimidazole (94) (0.81g) was obtained. [Physical Characteristics of the Compound(94)] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.98 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.08 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.43 (3H, t, J = 7.1Hz), 1.75 - 1.83 (2H, m), 1.91 - 1.98 (2H, m), 2.88 (2H, t, J = 7.6Hz), 4.15 (2H, t, J = 7.5Hz), 4.42 (2H, q, J = 7.2Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8.5 and 1.5Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.5 and 1.5Hz), 8.06

< Example27; Synthesis of 1-(3-Chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole (95) >

By using the method of Production Example 14, a preliminarily purified material of 3-[N-(3-chlorobenzyl)butyrylamino]-4-nitro-ethylbenzoate was obtained from 3-butyrylamino-4-nitro-ethylbenzoate (1.86g) and 3-chlorobenzyl bromide (1.64g). Without purification, this material was changed to 1-(3-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole (95) (0.57g) by using the method of Example 24. [Physical Characteristics of the Compound (95)] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.02 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.39 (3H, t, J = 7.1Hz), 1.85 - 1.92 (2H, m), 2.80 (2H, t, J = 7.5Hz), 4.38 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.37 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.04 (1H, s), 7.21 - 7.29 (2H, m), 7.77 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.96 (1H, d, J = 1.2Hz), 7.99 (1H, dd, J = 8.5 and 1.5Hz).

Example 28; Synthesis of 1-Benzyl-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole (96) > By using the method of Production Example 14, 3-[N-benzylbutyrylamino]-4-nitro-ethylbenzoate was obtained from 3-butyrylamino-4-nitro-ethylbenzoate (1.86g) and benzyl bromide (1.36g). Without purification, this material was changed to 1-benzyl-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole (96) (0.97g) by using the method of Example 24. – [Physical Characteristics of the Compound (96)]
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.01 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.39 (3H, t, J = 7.1Hz), 1.83 - 1.91 (2H, m),

2.81 (2H, t, J = 7.5Hz), 4.37 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.40 (2H, s), 7.03 (1H, d, J = 6.4Hz), 7.28 - 7.33 (3H, m), 7.76 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8.4 and 1.2Hz), 8.00 (1H, s).

< Example 29; Synthesis of 1-(4-Chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole (97) >

By using the method of Production Example 14, 3-[N-(4-chlorobenzyl)butyrylamino]-4-nitro-ethylbenzoate was obtained from 3-butyrylamino-4-nitro-ethylbenzoate (1.86g) and 4-chlorobenzyl bromide (1.64g). Without purification, this material was changed to 1-(4-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole (97) (1.06g) by using the method of Example 24.

[Physical Characteristics of the Compound (97)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.02 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.39 (3H, t, J = 7.1Hz), 1.83 - 1.92 (2H, m), 2.80 (2H, t, J = 7.8Hz), 4.38 (2H, q, J = 7.5Hz), 5.36 (2H, s), 6.96 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.96 (1H, d, J = 1.2Hz), 7.99 (1H, dd, J = 8.3 and 1.2Hz).

< Example 30; Synthesis of 6-Ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[2-(trifluoromethyl)benzyl] benzimidazole (98) >

By using the method of Example 24, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[2-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole (98) (1.32g) was obtained from 4-nitro-3-[N-[2-(trifluoromethyl)benzyl]acetylamino]ethylbenzoate (1.82g).

[Physical Characteristics of the Compound (98)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.38 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.53 (3H, s), 4.37 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.58 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 7.1Hz), 7.36 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.41 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.75 - 7.97 (2H, m), 7.94 (1H, d, J = 1.0Hz), 8.02 (1H, dd, J = 1.6 and 8.6Hz).

< Example 31; Synthesis of 6-Ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl] benzimidazole (99) >

By using the method of Example 24, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole (99) (1.22g) was obtained from 4-nitro-3-[N-[4-(trifluoromethyl)benzyl]acetylamino]ethylbenzoate (1.52g).

[Physical Characteristics of the Compound (99)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.39 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.58 (3H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.44 (2H, s), 7.15 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.97 (1H, s), 8.00 (1H, dd, J = 1.5 and 8.5Hz).

< Example 32; Synthesis of 1-(3,4-Dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (100) >

By using the method of Production Example 14, 3-[N-(3,4-dichlorobenzyl)acetylamino]-4-nitro-ethylbenzoate was obtained from 3-acetylamino-4-nitro-

ethylbenzoate (1.50g) and 3,4-dichlorobenzyl bromide (1.74g). Without purification, this material was changed to 1-(3,4-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (100) (0.76g) by using the method of Example 24.

[Physical Characteristics of the Compound (100)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.40 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.58 (3H, s), 4.39 (2H, q, J = 7.2Hz), 5.33 (2H, s), 6.84 (1H, dd, J = 8.4 and 2.3Hz), 7.16 (2H, d, J = 2.0Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.96 (1H, d, J = 1.2Hz), 8.00 (1H, dd, J = 8.4 and 1.5Hz).

< Example 33; Synthesis of 1-(Biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (101) >

By using the method of Production Example 14, a preliminarily purified material (1.44g) of 3-[N-(biphenyl-4-ylmethyl)acetylamino]-4-nitro-ethylbenzoate was obtained from 3-acetylamino-4-nitro-ethylbenzoate (1.51g) and 4-chloromethylbiphenyl (1.46g). Then by using the method of Example 24, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (101) (1.13g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (101)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.39 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.62 (3H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.42 (2H, s), 7.11 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.34 (1H, m), 7.42 (2H, m), 7.54 (4H, m), 7.74 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.99 (1H, dd, J = 1.5 and 8.4Hz), 8.06 (1H, d, J = 1.5Hz).

< Example 34; Synthesis of 6-Ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-methylbenzyl)benzimidazole (102) >

By using the method of Production Example 14, 3-[N-(2-methylbenzyl)acetylamino]-4-nitro-ethylbenzoate was obtained from 3-acetylamino-4-nitro-ethylbenzoate (1.50g) and 2-methylbenzyl bromide (1.65g). Without purification, this material was changed to 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-methylbenzyl)benzimidazole (102) (0.81g) by using the method of Example 24.

[Physical Characteristics of the Compound (102)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.38 (3H, t, J = 7.2Hz), 2.43 (3H, s), 2.54 (3H, s), 4.36 (2H, q, J = 7.2Hz), 5.33 (2H, s), 6.35 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.03 (1H, t, J = 8.2Hz), 7.18 - 7.25 (2H, m), 7.75 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.91 (1H, d, J = 1.2Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8.5 and 1.5Hz).

< Example 35; Synthesis of 6-Ethoxycarbonyl-1-(2-methoxybenzyl)-2-methylbenzimidazole (103) >

By using the method of Production Example 14, a preliminarily purified material of 3-[N-(2-methoxybenzyl)acetylamino]-4-nitro-ethylbenzoate was obtained from 3-acetylamino-4-nitro-ethylbenzoate (1.16g) and 2-methoxybenzyl chloride (1.44g). Then by using the method of Example 24, 6-ethoxycarbonyl-1-(2-methoxybenzyl)-2-methylbenzimidazole (103) (1.18g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (103)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.39 (3H, t, J=7.2Hz), 2.60 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.37 (2H, q, 7.2Hz), 5.36 (2H, s), 6.61 (1H, d, J = 7.4Hz), 6.82 (1H, t, J = 7.5Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.27 (1H, m), 7.71 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.96 (1H, dd, J = 1.5 and 8.4Hz), 8.03 (1H, d, J = 1.3Hz).

< Example 36; Synthesis of 6-Ethoxycarbonyl-1-(4-methoxybenzyl)-2-methylbenzimidazole (104) >

By using the method of Production Example 14, a preliminarily purified material of 3-[N-(4-methoxybenzyl)acetylamino]-4-nitro-ethylbenzoate was obtained from 3-acetylamino-4-nitro-ethylbenzoate (1.60g) and 4-methoxybenzyl chloride (1.49g). Then by using the method of Example 24, 6-ethoxycarbonyl-1-(4-methoxybenzyl)-2-methylbenzimidazole (104) (1.27g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (104)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.40 (3H, t, J = 7.1H), 2.59 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.31 (2H, s), 6.84 (2H, m), 7.00 (2H, m), 7.71 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.97 (1H, dd, J = 1.4 and 8.4Hz), 8.03 (1H, d, J = 1.3Hz).

< Example 37; Synthesis of 1-[2-(benzenesulfonylmethyl)benzyl]-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (105) >

By using the method of Production Example 14, 3-[N-[2-(benzenesulfonylmethyl)benzyl]acetylamino]-4-nitro-ethylbenzoate was obtained from 3-acetylamino-4-nitro-ethylbenzoate (1.00g) and 2-(benzenesulfonylmethyl)benzyl bromide (1.93g). Without purification, this material was changed to 1-[2-(benzenesulfonylmethyl)benzyl]-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (105) (0.89g) by

[Physical Characteristics of the Compound (105)]

using the method of Example 24.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.37 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.57 (3H, s), 4.36 (2H, q, J = 7.1Hz), 4.50 (2H, s), 5.60 (2H, s), 6.38 (1H, d, J = 6.7Hz), 6.88 (1H, dd, J = 1.5 and 7.3Hz), 7.10 - 7.18 (2H, m), 7.57 (2H, t, J = 7.6Hz), 7.69 - 7.78 (2H, m), 7.79 (1H, dd, J = 0.8 and 8.1Hz), 7.92 (1H, d, J = 1.2Hz), 7.99 (1H, dd, J = 1.5 and 8.4Hz).

< Example 38; Synthesis of 1-(2-Cyanobenzyl)-6-(2-cyanobenzyloxycarbonyl)-2-methylbenzimidazole (106) >

By using the method of Example 24, 1-(2-cyanobenzyl)-6-(2-cyanobenzyloxycarbonyl)-2-methylbenzimidazole (106) (1.75g) was obtained from 3-[N-(2-cyanobenzyl)acetylamino]-4-nitro-benzoic acid 2-cyanobenzyl ester (3.33g).

[Physical Characteristics of the Compound (106)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.60 (3H, s), 5.55 (2H, s), 5.60 (2H, s), 6.68 (1H, d, J = 7.3Hz), 7.41 - 7.48 (3H, m), 7.61 (2H, m), 7.72 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.76(1H, d, J = 7.6Hz), 7.77 (1H, d, J = -8.6Hz), 8.02 (1H, s), 8.05 (1H, dd, J = -8.4 and 1.5Hz).

< Example 39; Synthesis of 1-(Biphenyl-2-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (107) >

By using the method of Production Example 14, 3-[N-(biphenyl-2-ylmethyl)acetylamino]-4-nitro-ethylbenzoate was obtained from 3-acetylamino-4-nitro-ethylbenzoate (1.00g) and 2-bromomethylbiphenyl (1.47g). Without purification, this material was changed to 1-(biphenyl-2-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (107) (1.31g) by using the method of Example 24.

[Physical Characteristics of the Compound (107)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.41 (3H, t, J = 7.3Hz), 2.39 (3H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.3Hz), 5.27 (2H, s), 6.68 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.21 (1H, dt, J = 9.0 and 2.1Hz), 7.32 - 7.39 (4H, m), 7.43 (1H, dd, J = 7.3 and 1.9Hz), 7.46 - 7.51 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.87 (1H, d, J = 1.3Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.4 and 1.6Hz).

< Example 40; Synthesis of 1-Benzyl-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (108) >

By using the method of Production Example 14, 3-(N-benzylacetylamino)-4-nitro-ethylbenzoate was obtained from 3-acetylamino-4-nitro-ethylbenzoate (1.00g) and benzyl bromide (1.02g). Without purification, this material was changed to 1-benzyl-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (108) (0.71g) by using the method of Example 24. [Physical Characteristics of the Compound (108)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.39 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.58 (3H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.38 (2H, s), 7.05 (2H, dd, J = 8.3 and 1.8Hz), 7.28 - 7.33 (3H, m), 7.72 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8.4 and 1.5Hz), 8.02 (1H, d, J = 1.2Hz).

< Example 41; Synthesis of 1-(4-t-Butylbenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (109) >

By using the method of Production Example 14, 3-[N-(4-t-butylbenzyl)acetylamino]-4-nitro-ethylbenzoate was obtained from 3-acetylamino-4-nitro-ethylbenzoate (1.00g) and 4-t-butylbenzyl bromide (1.35g). Without purification of this material, a preliminarily purified material (1.60g) of 1-(4-t-butylbenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (109) was obtained by using the method of Example 24.

< Example 42; Synthesis of 6-Ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-naphthylmethyl)benzimidazole (110) >

By using the method of Production Example 14, 3-[N-(2-naphthylmethyl)acetylamino]-4-nitro-ethylbenzoate was obtained from 3-acetylamino-4-nitro-ethylbenzoate (1.00g) and 2-naphthylmethyl bromide (1.32g). Without purification of this material, a preliminarily purified material (110) (1.28g) of 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-naphthylmethyl)benzimidazole was obtained by using the method of Example 24.

< Example 43; Synthesis of 1-(Biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-ethylbenzimidazole

By using the method of Production Example 14, 3-[N-(biphenyl-4-ylmethyl)propionylamino]-4-nitro-ethylbenzoate was obtained from 4-nitro-3-propionylamino-ethylbenzoate (2.00g) and 4-chloromethylbiphenyl (2.28g). Without purification, this material was changed to 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-ethylbenzimidazole (111) (2.07g) by using the method of Example 24.

[Physical Characteristics of the Compound (111)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.39 (3H, t, J = 7.2Hz), 1.45 (3H, t, J = 7.5Hz), 2.90 (2H, q, J = 7.5Hz), 4.38 (2H, q, J = 7.2Hz), 5.43 (2H, s), 7.10 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.33 - 7.36 (1H, m), 7.43 (2H, t, J = 7.4Hz), 7.51 - 7.56 (4H, m), 7.79 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.80 (1H, dd, J = 1.5 and 8.4Hz), 8.05 (1H, d, J = 1.3Hz).

< Example 44; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-5-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (112) >

By using the method of Production Example 14, 4-[N-(2-chlorobenzyl)acetylamino]-3-nitro-ethylbenzoate was obtained from 4-acetylamino-3-nitro-ethylbenzoate (3.15g) and 2-chlorobenzyl bromide (3.85g). Without purification, this material was changed to 1-(2-chlorobenzyl)-5-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (112) (2.54g) by using the method of Example 24.

[Physical Characteristics of the Compound (112)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.41 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.59 (3H, s), 4.40 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.43 (1H, s), 6.43 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.10 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.25 (1H, m), 7.46 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.95 (1H, dd, J = 1.4 and 8.4Hz), 8.47 (1H,s).

< Example 45; Synthesis of 1-(2,6-Dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (113) >

By using the method of Production Example 14, 3-[N-(2,6-dichlorobenzyl)acetylamino]-4-nitro-ethylbenzoate was obtained from 3-acetylamino-4-nitro-ethylbenzoate (1.50g) and 2,6-dichlorobenzyl bromide (2.14g). Without purification, this material was changed to 1-(2,6-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (113) (0.91g) by using the method of Example 24.

[Physical Characteristics of the Compound(113)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.38 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.64 (3H, s), 4.34 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.61 (2H, s), 7.30 (1H, dd, J = 7.6 and 8.5Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.0Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.87 (1H, d, J = 1.1Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.4 and 1.5Hz).

< Example 46; Synthesis of 6-Ethoxycarbonyl-2-n-propyl-1-i-propylbenzimidazole (114) >
Acetic acid (2ml) was added to 4-amino-3-(N-i-propylbutyrylamino)-ethylbenzoate —
(0.06g), and the solution was stirred for 14 hours at 90°C. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and 0.05g of 6-ethoxycarbonyl-2-n-propyl-1-i-

propylbenzimidazole (114) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound(114)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.07 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.43 (3H, t, J = 7.0Hz), 1.69 (6H, d, J = 6.9Hz), 1.85 - 1.92 (2H, m), 2.91 (2H, t, J = 7.7Hz), 4.41 (2H, q, J = 7.3Hz), 4.67 - 4.76 (1H, m), 7.72 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.7 and 1.5Hz), 8.25 (1H, d, J = 1.2Hz).

< Example 47; Synthesis of 2-Benzyl-6-ethoxycarbonyl-1-methylbenzimidazole (115) > 60% sodium hydride (0.166g) was added to an N,N-dimethylformamide (10ml) solution of 4-nitro-3-phenylacetylamino-ethylbenzoate (0.924g) in an ice bath, and the solution was stirred for 1 hour at room temperature. Methyl iodide (0.50ml) was added to the solution and the solution was stirred for 1 hour at room temperature. The reaction solution was poured into cooled 1N-hydrochloric acid, and extraction was performed with ethyl acetate twice. The organic layer was washed with 1N-hydrochloric acid and then washed with water. After it was dried, its solvent was removed through evaporation under reduced pressure. The residuum was purified using silica gel column chromatography (eluate: ethyl acetate/hexane =  $1/10 \sim 1/4$ ), and thus, 4-nitro-3-[N-(methyl)phenylacetylamino]ethylbenzoate (0.510g) was obtained. Ethanol (2ml), acetic acid (1ml), and reduced iron (0.240g) were added to this material (0.148g), and it was refluxed for 2 hours. After the solids were separated through filtration and its filtrate was concentrated, it was purified using fractional thin film silica gel chromatography (development solvent: chloroform/ethyl acetate = 2/1), and thus, 0.090g of 2-benzyl-6-ethoxycarbonyl-1-methylbenzimidazole (115) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (115)]

 $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.41 (3H, t, J = 7.1Hz), 3.63 (3H, s), 4.32 (2H, s), 4.40 (2H, q, J = 7.1Hz), 7.21 - 7.26 (3H, m), 7.27 - 7.32 (2H, m), 7.72 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.98 (1H, dd, J = 1.5 and 8.4Hz), 8.03 (1H, d, J = 1.3Hz).

< Example 48; Synthesis of 1-(2,4-Dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (116) >

Under room temperature, an N,N-dimethylformamide (8ml) solution of 3-acetylamido-4-nitro-ethylbenzoate (1.50g) was dripped into the slurry of 60% sodium hydride (0.357g) and N,N-dimethylformamide (8ml), and the solution was stirred for 30 minutes. Next, an N,N-dimethylformamide (8ml) solution of 2,4-dichlorobenzyl chloride (1.74g) was dripped into the solution, and the solution was stirred for 30 minutes. The reaction solution was poured into the mixture solution of diluted hydrochloric acid (50g) and ethyl acetate (60g), and its layers were separated. Obtained organic layer was washed with water (50g) twice. The organic layer was concentrated under reduced pressure, and 3.5g of preliminarily purified material of 3-[N-(2,4-dichlorobenzyl)acetylamino]-4-nitro-ethylbenzoate was obtained. Without purification, this material was dissolved with ethanol (23ml) and acetic acid (12ml), then reduced iron (3.32g) was added to the solution, and the

solution was refluxed by heating for 6 hours. Using filter aid, the solids were removed, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Ethyl acetate (60ml) and diluted hydrochloric acid (50ml) were added to the obtained residuum, and its layers were separated. The organic layer was washed with saturated sodium hydrogenearbonate aqueous solution (50g), then washed with water (50g) twice, and concentrated under reduced pressure. The obtained residuum was purified using silica gel column chromatography (eluate: hexane / ethyl acetate =  $4/1 \sim 1/1$ ) and, 0.94g of 1-(2,4-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (116) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (116)]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.40 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.56 (3H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.41 (2H, s), 6.34 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.4 and 2.0Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.92 (1H, s), 8.00 (1H, dd, J = 8.5 and 1.4Hz)

< Example 49; Synthesis of 6-Carboxy-1-(4-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (117) > 10% sodium hydroxide aqueous solution (3.57g), ethanol (5ml) and water (3.57g) were added to 1-(4-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole (1.06g), and the solution was refluxed by heating for 1 hour. The acidity of the reaction solution was adjusted to pH 6 with 10% hydrochloric acid. The solution was concentrated under reduced pressure, ethanol was added to its obtained residuum, and the inorganic acid (MU KI ENN) was separated through filtration. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and 0.80g of residuum was obtained. The residuum was purified with silica gel column chromatography (eluate: ethyl acetate / methanol = 4 / 1), and 0.63g of 6-carboxy-1-(4-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (117) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (117)]

 $^{1}$ H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.96 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.76 - 1.88 (2H, m), 3.10 -3.23 (2H, m), 5.83 (2H, s), 7.27 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.5Hz), 8.28 (1H, s)

< Example 50; Synthesis of 6-Carboxy-1-methyl-2-n-propylbenzimidazole (118) >

By using the method of Example 49, 6-carboxy-1-methyl-2-n-propylbenzimidazole (118) (0.46g) was obtained from 6-ethoxycarbonyl-1-methyl-2-n-propylbonylbenzimidazole (0.56g).

[Physical Characteristics of the Compound (118)]  $^{1}$ H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 1.00 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.79 - 1.93 (2H, m), 3.06 (3H, t, J = 7.4Hz), 3.92 (3H, s), 7.76 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.97 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.31 (1H, s).

< Example 51; Synthesis of 6-Carboxy-2-n-propyl-1-i-propylbenzimidazole (119) >
By using the method of Example 49, 6-carboxy-2-n-propyl-1-i-propylbenzimidazole —
(119) (0.045g) was obtained from 6-ethoxycarbonyl-2-n-propyl-1-i-propylbenzimidazole
(0.045g).

[Physical Characteristics of the Compound (119)]  $^{1}$ H-NMR (CD<sub>3</sub>OD,  $\delta$ ): 0.98 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.61 (6H, d, J = 6.9Hz), 1.74 - 1.82 (2H, m), 2.89 (2H, t, J = 7.5Hz), 3.21 - 3.24 (2H, m), 4.78 - 4.83 (1H, m), 7.51 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.84 (1H, dd, J = 8.4 and 1.5Hz), 8.26 (1H, s).

< Example 52; Synthesis of 1-n-Butyl-6-carboxy-2-n-propylbenzimidazole (120) > By using the method of Example 49, 1-n-butyl-6-carboxy-2-n-propylbenzimidazole (120) (0.60g) was obtained from 1-n-butyl-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole (0.81g).

[Physical Characteristics of the Compound (120)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 1.02 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.17 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.33 - 1.41 (2H, m), 1.70 - 1.77 (2H, m), 1.85 - 1.93 (2H, m), 3.07 (2H, t, J = 7.6Hz), 4.42 (2H, t, J = 7.4Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.99 (1H, dd, J = 8.5 and 1.0Hz), 8.35 (1H, s), 13.13 (1H, s).

Example 53; Synthesis of 6-Carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (121) > Ethanol (80ml) and 10% sodium hydroxide aqueous solution (37g) were added to 1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (10.0g), and the solution was refluxed for 4 hours. After the reaction solution was cooled, its acidity was adjusted to pH 6 with 10% hydrochloric acid. The sediment was gathered, washed with water, dried under reduced pressure, and thus, 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (121) (8.30g) was obtained.

< Example 54; Synthesis of 6-Carboxy-1-(2,6-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (122) >

By using the method of Example 53, 6-carboxy-1-(2,6-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (122) (0.72g) was obtained from 1-(2,6-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (0.90g).

[Physical Characteristics of the Compound (122)]

 $^{1}$ H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.60 (3H, s), 5.71 (2H, s), 7.46 (1H, t, J = 7.9Hz), 7.57 (3H, t, J = 8.2Hz), 7.73 (2H, m), 12.57 (1H, s).

< Example 55; Synthesis of 6-Carboxy-2-methyl-1-[2-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole (123) >

By using the method of Example 53, 6-carboxy-2-methyl-1-[2-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole (123) (0.98g) was obtained from 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[2-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole (1.17g).

[Physical Characteristics of the Compound (123)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.49 (3H, s), 5.70 (2H, s), 6.46 - 6.51 (1H, m), 7.51 (2H, m), 7.65 – (1H, d, J = 8.4Hz), 7.81 (1H, dd, J = 1.4 and 8.4Hz), 7.82 - 7.87 (1H, m), 7.91 (1H, s).

< Example 56; Synthesis of 6-Carboxy-2-methyl-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole (124) >

By using the method of Example 53, 6-carboxy-2-methyl-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole (124) (1.07g) was obtained from 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole (1.22g).

[Physical Characteristics of the Compound (124)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.85 (3H, s), 5.92 (2H, s), 7.50 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.5Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.5Hz), 8.31 (1H, s), 13.3 (1H, br s).

< Example 57; Synthesis of 6-Carboxy-1-(3,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (125) >

By using the method of Example 53, 6-carboxy-1-(3,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (125) (0.55g) was obtained from 1-(3,4-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (0.76g).

[Physical Characteristics of the Compound (125)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.56 (3H, s), 5.61 (2H, s), 6.98 (1H, dd, J = 8.4 and 1.9Hz), 7.46 (1H, d, J = 1.9Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.81 (1H, dd, J = 8.4 and 1.4Hz), 8.07 (1H, s), 12.76 (1H, s).

< Example 58; Synthesis of 1-Benzyl-6-carboxy-2-n-propylbenzimidazole (126) > 10% sodium hydroxide aqueous solution (3.61g), ethanol (5ml), and water (3ml) were added to 1-benzyl-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole (0.97g), and the solution was refluxed by heating for one hour. The acidity of the reaction solution was adjusted to pH 6 with 10% hydrochloric acid. The solution was concentrated under reduced pressure, ethanol was added to the obtained residuum, and the inorganic salt was separated through filtration. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and 1-benzyl-6-carboxy-2-n-

propylbenzimidazole (126) (0.85g) was obtained. [Physical Characteristics of the Compound (126)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.94 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.73 - 1.81 (2H, m), 2.85 (2H, t, J = 7.3Hz), 5.59 (2H, s), 7.07 (2H, dd, J = 1.1 and 8.3Hz), 7.27 (1H, t, J = 7.3Hz), 7.33 (2H, t, J = 7.4Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.79 (1H, dd, J = 1.5 and 8.4Hz), 8.04 (1H, s).

< Example 59; Synthesis of 6-Carboxy-1-(3-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (127) > By using the method of Example 58, 6-carboxy-1-(3-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (127) (0.35g) was obtained from 1-(3-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole (0.57g).

[Physical Characteristics of the Compound (127)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.94 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.70 - 1.79 (2H, m), 2.83 (2H, t, J = 7.4Hz), 5.59 (2H, s), 6.94 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.34 (2H, d, J = 4.4Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.1Hz), 8.02 (1H, s).

< Example 60; Synthesis of 6-Carboxy-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole (128) >
By using the method of Example 58, 6-carboxy-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole (128) (0.35g) was obtained from 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole (0.61g).

[Physical Characteristics of the Compound (128)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.51 (3H, s), 5.96 (2H, s), 6.33 (1H, d, J = 7.0Hz), 7.55 - 7.62 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.06 (1H, s), 8.24 (1H, d, J = 7.0Hz), 12.66 (1H, s).

Example 61; Synthesis of 6-Carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (121) > Ethanol (15ml) and 5% sodium hydroxide aqueous solution (10.6g) were added to 1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (1.456g), and the solution was refluxed for 1 hour. After the reaction solution was cooled, its acidity was adjusted to pH 6 with 10% hydrochloric acid. The sediment was gathered, washed with water, dried under reduced pressure, and thus, 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (121) (0.645g) was obtained.

< Example 62; Synthesis of 6-Carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (129) >

10% sodium hydroxide aqueous solution (3.10g) and ethanol (10ml) were added to 1-(2,4-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (0.94g), and the solution was refluxed by heating for 1 hour. Its acidity was adjusted to pH 6 with 10% hydrochloric acid. The precipitated crystals were separated through filtration, dried, and thus, 0.68g of 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (129) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (129)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.52 (3H, s), 5.61 (2H, s), 6.54 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.33 (1H, dd, J = 8.4 and 2.1Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.74 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.81 (1H, dd, J = 8.4 and 1.5Hz), 7.98 (1H, s), 12.72 (1H, s).

< Example 63; Synthesis of 1-(Biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-methylbenzimidazole (130) >

By using the method of Example 53, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-methylbenzimidazole (130) (0.83g) was obtained from 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (1.10g).

[Physical Characteristics of the Compound (130)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.53 (3H, s), 5.61 (2H, s), 7.18 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.34 (1H, m), 7.43 (2H, m), 7.62 (5H, m), 7.79 (1H, dd, J = 1.6 and 8.5Hz), 8.09 (1H, d, J = 1.0Hz), 12.72 – (1H, br s).

< Example 64; Synthesis of 1-(4-t-Butylbenzyl)-6-carboxy-2-methylbenzimidazole (131) > By using the method of Example 53, 1-(4-t-butylbenzyl)-6-carboxy-2methylbenzimidazole (131) (0.55g) was obtained from 1-(4-t-butylbenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (1.34g). [Physical Characteristics of the Compound (131)] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 1.22 (9H, s), 2.57 (3H, s), 5.52 (2H, s), 7.03 (2H, d, J = 8.2Hz). 7.35 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.78 (1H, dd, J = 8.4 and 1.5Hz), 8.06 (1H, s), 12.71 (1H, s). < Example 65; Synthesis of 6-Carboxy-2-methyl-1-(2-methylbenzyl)benzimidazole (132) > By using the method of Example 53, 6-carboxy-2-methyl-1-(2methylbenzyl)benzimidazole (132) (0.49g) was obtained from 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-methylbenzyl)benzimidazole (0.81g). [Physical Characteristics of the Compound (132)] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.41 (3H, s), 2.48 (3H, s), 5.55 (2H, s), 6.14 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.02 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.17 (1H, t, J = 7.3Hz), 7.26 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.65 (1H, d, J = 7.4Hz) 8.4Hz), 7.81 (1H, dd, J = 8.4 and 1.4Hz), 7.97 (1H, d, J = 1.1Hz), 12.71 (1H, s). < Example 66; Synthesis of 6-Carboxy-1-(2-methoxybenzyl)-2-methylbenzimidazole (133) > By using the method of Example 53, 6-carboxy-1-(2-methoxybenzyl)-2methylbenzimidazole (133) (1.00g) was obtained from 6-ethoxycarbonyl-1-(2methoxybenzyl)-2-methylbenzimidazole (1.63g). [Physical Characteristics of the Compound (133)] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.55 (3H, s), 3.81 (3H, s), 5.42 (2H, s), 6.77 (1H, m), 6.85 (1H, m), 7.05 (1H, m), 7.28 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.76 (1H, m), 7.99 (1H, s), 12.65 (1H, br s). < Example 67; Synthesis of 6-Carboxy-1-(4-methoxybenzyl)-2-methylbenzimidazole (134) > By using the method of Example 53, 6-carboxy-1-(4-methoxybenzyl)-2methylbenzimidazole (134) (0.99g) was obtained from 6-ethoxycarbonyl-1-(4methoxybenzyl)-2-methylbenzimidazole (1.27g). [Physical Characteristics of the Compound (134)] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.86 (3H, s), 3.71 (3H, s), 5.69 (2H, s), 6.92 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.5Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.5Hz), 8.33 (1H, s), 13.25(1H, br t).

By using the method of Example 53, 6-carboxy-2-methyl-1-[2-(benzenesulfonylmethyl)benzyl]benzimidazole (135) (0.74g) was obtained from 6-

benzimidazole (135) >

< Example 68; Synthesis of 6-Carboxy-2-methyl-1-[2-(benzenesulfonylmethyl)benzyl]

ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[2-(benzenesulfonylmethyl)benzyl]benzimidazole (0.89g). [Physical Characteristics of the Compound (135)]  $^{1}$ H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.44 (3H, s), 4.99 (2H, s), 5.71 (2H, s), 6.08 (1H, d, J = 6.5Hz), 7.12 - 7.20 (3H, m), 7.64 - 7.70 (3H, m), 7.77 - 7.83 (2H, m), 7.89 (2H, s), 7.90 (1H, s), 12.71 (1H, s).

Example 69; Synthesis of 6-Carboxy-1-(2-cyanobenzyl)-2-methylbenzimidazole (136) > By using the method of Example 53, 6-carboxy-1-(2-cyanobenzyl)-2-methylbenzimidazole (136) (1.14g) was obtained from 1-(2-cyanobenzyl)-6-(2-cyanobenzyloxycarbonyl)-2-methylbenzimidazole (2.04g).
[Physical Characteristics of the Compound (136)]
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.54 (3H, s), 5.80 (2H, s), 6.78 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.51 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.61 (1H, dt, J = 7.8 and 1.2Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.80 (1H, dd, J = 8.4 and 1.5Hz), 7.94 (1H, d, J = 6.7Hz), 8.00 (1H, d, J = 1.1Hz), 12.70 (1H, s).

< Example 70; Synthesis of 6-Carboxy-1-(biphenyl-2-ylmethyl)-2-methylbenzimidazole (137) >

By using the method of Example 53, 6-carboxy-1-(biphenyl-2-ylmethyl)-2-methylbenzimidazole (137) (1.07g) was obtained from 1-(biphenyl-2-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (1.31g).

[Physical Characteristics of the Compound (137)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.32 (3H, s), 5.45 (2H, s), 6.61 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.26 (1H, dt, J = 7.7 and 1.4Hz), 7.31 (1H, dd, J = 7.5 and 1.3Hz), 7.36 (1H, dt, J = 7.5 and 0.7Hz), 7.40 - 7.46 (1H, m), 7.46 - 7.52 (4H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.76 (1H, dd, J = 7.9 and 1.5Hz), 7.86 (1H, d, J = 1.2Hz), 12.72 (1H, s).

Example 71; Synthesis of 1-Benzyl-6-carboxy-2-methylbenzimidazole (138) > By using the method of Example 53, 1-benzyl-6-carboxy-2-methylbenzimidazole (138) (0.59g) was obtained from 1-benzyl-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (0.71g). [Physical Characteristics of the Compound (138)] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.56 (3H, s), 5.57 (2H, s), 7.11 (1H, d, J = 8.0Hz), 7. 27 (1H, t, J = 7.2Hz), 7.32 - 7.35 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.79 (1H, dd, J = 8.4 and 1.3Hz), 8.06 (1H, s), 12.75 (1H, s).

< Example 72; Synthesis of 6-Carboxy-2-methyl-1-(2-naphthylmethyl)benzimidazole (139) >

By using the method of Example 53, 6-carboxy-2-methyl-1-(2-naphthylmethyl)benzimidazole (139) (0.80g) was obtained from 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-naphthylmethyl)benzimidazole (1.28g).

[Physical Characteristics of the Compound (139)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.61 (3H, s), 5.74 (2H, s), 7.29 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.46 - 7.52 (2H, m), 7.59 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.78 - 7.92 (4H, m), 8.09 (1H, s), 12.68 (1H, s).

< Example 73; Synthesis of 1-(Biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-ethylbenzimidazole (140) >

By using the method of Example 53, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-ethylbenzimidazole (140) (1.70g) was obtained from 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-ethylbenzimidazole (2.07g).

[Physical Characteristics of the Compound (140)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 1.32 (3H, t, J = 7.4Hz), 2.94 (2H, q, J = 7.5Hz), 5.63 (2H, s), 7.16 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.60 - 7.78 (5H, m), 7.81 (1H, dd, J = 1.4 and 8.4Hz), 8.10 (1H, d, J = 1.2Hz), 12.73 (1H, s).

< Example 74; Synthesis of 5-Carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (141) > By using the method of Example 53, 5-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (141) (2.48g) was obtained from 1-(2-chlorobenzyl)-5-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (3.70g).

[Physical Characteristics of the Compound (141)]

 $^{1}$ H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.49 (3H, s), 5.57 (2H, s), 6.53 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.22 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.33 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.77 (1H, dd, J = 1.6 and 8.5Hz), 8.16 (1H, d, J = 1.3Hz), 12.71 (1H, br s).

Example 75; Synthesis of 5-Carboxy-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole (142) > By using the method of Example 53, 5-carboxy-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole (142) (0.15g) was obtained from 5-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole (0.26g).

[Physical Characteristics of the Compound (142)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.49 (3H, s), 5.91 (2H. s), 6.36 (1H, dd, J = 7.2 and 1.8Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.55 – 7.62 (2H, m), 7.77 (1H, dd, J = 8.5 and 1.5Hz), 8.18 (1H, d, J = 1.3Hz), 8.24 (1H, dd, J = 7.4 and 1.6Hz), 12.69 (1H, s).

< Example 76; Synthesis of 2-Benzyl-5-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole (143) > By using the method of Example 53, 2-benzyl-5-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole (143) (0.488g) was obtained from 2-benzyl-1-(2-chlorobenzyl)-5-ethoxycarbonylbenzimidazole (0.635g).

[Physical Characteristics of the Compound (142)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 4.27 (2H, s), 5.57 (2H. s), 6.27 (1H, d, J = 7.1Hz), 7.06 (1H, t), 7.10 – 7.29 (6H, m), 7.39 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.47 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.78 (1H, dd, J = 1.4 – and 8.6Hz), 8.21 (1H, d, J = 1.2Hz), 12.71 (1H, br s).

< Example 77; Synthesis of 2-Benzyl-6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole (144) > By using the method of Example 53, 2-benzyl-6-carboxy-1-(2chlorobenzyl)benzimidazole (144) (0.780g) was obtained from 2-benzyl-1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonylbenzimidazole (1.00g). [Physical Characteristics of the Compound (144)] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 4.29 (2H, s), 5.63 (2H. s), 6.28 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.07 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.15 (1H, m), 7.19 - 7.29 (5H, m), 7.49 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.70 (1H, d, J = 7.6Hz) 8.4Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.91 (1H, s), 12.73 (1H, br s). < Example 78; Synthesis of 2-Benzyl-5-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)benzimidazole (145) > By using the method of Example 53, 2-benzyl-5-carboxy-1-(2.4dichlorobenzyl)benzimidazole (145) (0.40g) was obtained from 2-benzyl-1-(2,4dichlorobenzyl)-5-ethoxycarbonylbenzimidazole (0.50g). [Physical Characteristics of the Compound (145)] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 4.28 (2H, s), 5.55 (2H. s), 6.19 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.08 - 7.22(6H, m), 7.41 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.62 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.79 (1H, dd, J = 1.5 and 8.6Hz), 8.22 (1H, s), 12.72 (1H, br s). < Example 79; Synthesis of 2-Benzyl-6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)benzimidazole (146) > By using the method of Example 53, 2-benzyl-6-carboxy-1-(2.4dichlorobenzyl)benzimidazole (146) (0.35g) was obtained from 2-benzyl-1-(2,4dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonylbenzimidazole (0.48g). [Physical Characteristics of the Compound (146)] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 4.30 (2H, s), 5.61 (2H. s), 6.19 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.09 – 7.22 (6H, m), 7.64 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.82 (1H, dd, J = 1.5 and 8.4Hz), 7.94 (1H, d, J = 1.2Hz), 12.78 (1H, br s). < Example 80; Synthesis of 1-(Biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2trifluoromethylbenzimidazole (147) > By using the method of Example 53, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2trifluoromethylbenzimidazole (147) (0.483g) was obtained from 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6ethoxycarbonyl-2-trifluoromethylbenzimidazole (0.690g). [Physical Characteristics of the Compound (147)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 5.87 (2H, s), 7.18 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.60 – 7.67 (4H, m), 7.98 (2H, d, J = 0.7Hz), 8.32 (1H, s), 13.15 (1H, s).

<sup>&</sup>lt; Example 81; Synthesis of 1-(Biphenyl-4-ylmethyl)-5-carboxy-2-

trifluoromethylbenzimidazole (148) >

- ئىتەرلەرلى

By using the method of Example 53, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-5-carboxy-2-trifluoromethylbenzimidazole (148) (0.270g) was obtained from 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-5-ethoxycarbonyl-2-trifluoromethylbenzimidazole (0.38g).

[Physical Characteristics of the Compound (148)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 5.80 (2H, s), 7.19 (2H, d, J = 6.3Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.2Hz), 7.43 (2H, t, J = 7.3Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.7Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.7Hz), 8.45 (1H, s).

< Example 82; Synthesis of 5-Ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (149) >

Reduced iron (6.64g), ethanol (48ml) and acetic acid (24ml) were added to 3-acetylamino-4-nitro-ethylbenzoate (3.00g), and the solution was refluxed by heating for 12 hours. Solid materials were removed using filter aid, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Ethanol (100ml) and 35% hydrochloric acid (5.2g) were added to the residuum and the solution was refluxed by heating for five hours. The reaction solution was neutralized with sodium hydrogencarbonate (6.3g). The filtrate obtained through filtration was concentrated under reduced pressure. Ethyl acetate (70ml) and water (70ml) were added to the obtained residuum, and the solution was separated. The organic layer was washed with water three times and extraction was performed on the aqueous layer using ethyl acetate three times. By concentrating the obtained organic layer under reduced pressure, 1.53g of 5-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (149) powder was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (149)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.41 (3H, t, J = 6.9Hz), 2.67 (3H, s), 4.40 (2H, q, J = 7.1Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8.4 and 1.5Hz), 8.27 (1H, d, J = 1.4 Hz).

< Example 83; Synthesis of 2-Benzyl-5-ethoxycarbonylbenzimidazole (150) >

A mixture of 3-nitro-4-phenylacetylamino-ethylbenzoate (3.60g), ethanol (47ml), acetic acid (23ml) and reduced iron (6.4g) was refluxed by heating for four hours. Solids were separated through filtration and the filtrate was concentrated. Ethanol (50ml) and 35% hydrochloric acid (5g) were added to the residuum and the solution was stirred for 40 hours as it was refluxed by heating. The solution was neutralized with sodium hydrogencarbonate and chloroform extraction was performed. The organic layer was concentrated under reduced pressure and then purified using silica gel column chromatography. Thus, 2.30g of 2-benzyl-5-ethoxycarbonylbenzimidazole (150) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (150)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.39 (3H, t, J = 7.1Hz), 4.26 (2H, s), 4.37 (2H, q, J = 7.1Hz), 7.22 – 7.36 (5H, m), 7.50 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.94 (1H, dd, J = 1.5 and 8.6Hz), 8.23 (1H, d, J = 1.3Hz).

< Examples 84 and 85; Syntheses of 6-Ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl) benzimidazole (151) and 5-Ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole (152)

```
N,N-dimethylformamide (15ml), 2-nitrobenzyl bromide (1.59g) and sodium
 hydrogencarbonate (1.23g) were added to 5-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (1.00g)
 and the solution was heated for one hour at 60°C. After adding ethyl acetate (70ml) and
 water (70ml) and separating the solution, the organic layer was washed with water three
 times and extraction was performed on the aqueous layer using ethyl acetate three times. By
 concentrating the obtained organic layer under reduced pressure, a mixture of 6-
 ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole and 5-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-
 (2-nitrobenzyl)benzimidazole was obtained. Purification using medium pressure silica gel
 column chromatography (eluate: hexane/ethyl acetate = 1/4~0/100) produced 6-
 ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole (151) (0.614g) and 5-
ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole (152) (0.259g).
 [Physical Characteristics of the Compound (151)]
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, \delta): 1.38 (3H, t, J = 7.2Hz), 2.56 (3H, s), 4.37 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.84
(2H, s), 6.41 (1H, d, J = 6.8Hz), 7.44 - 7.53 (2H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.88 (1H, s),
8.02 (1H, dd, J = 8.3 and 1.5Hz), 8.30 (1H, dd, J = 7.9 and 1.5Hz).
[Physical Characteristics of the Compound (152)]
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, \delta): 1.42 (3H, t, J = 7.0Hz), 2.56 (3H, s), 4.40 (2H, q, J = 7.0Hz), 5.80
(2H, s), 6.43 (1H, dd, J = 7.6 and 1.0Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.45 – 7.53 (2H, m),
7.95 (1H, dd, J = 8.4 and 1.5Hz), 8.27 (1H, dd, J = 8.0 and 1.7Hz), 8.48 (1H, d, J = 1.2Hz).
```

< Examples 86 and 87; Syntheses of 2-Benzyl-1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonylbenzimidazole (153) and 2-Benzyl-1-(2-chlorobenzyl)-5-ethoxycarbonylbenzimidazole (154) >

By using the method of Examples 84 and 85, 2-benzyl-1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonylbenzimidazole (153) (1.06g) and 2-benzyl-1-(2-chlorobenzyl)-5-ethoxycarbonylbenzimidazole (154) (0.640g) were obtained from 2-benzyl-5-ethoxycarbonylbenzimidazole (2.37g) and 2-chlorobenzyl bromide (3.94g). [Physical Characteristics of the Compound (153)]  $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.83 (3H, t, J = 7.1Hz), 4.23 (2H, s), 4.35 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.36 (2H, s), 6.23 (1H, d, J = 7.8Hz), 6.97 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.11 – 7.45 (7H, m), 7.85 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.91 (1H, s), 8.02 (1H, dd, J = 1.2 and 8.6Hz). [Physical Characteristics of the Compound (154)]  $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.41 (3H, t, J = 7.1Hz), 4.25 (2H, s), 4.41 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.33 (2H, s), 6.22 (1H, d, J = 6.9Hz), 6.97 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.12 – 7.28 (7H, m), 7.40 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.95 (1H, dd, J = 1.6 and 8.6Hz), 8.60 (1H, d, J = 1.4Hz).

< Examples 88 and 89; Syntheses of 2-Benzyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonylbenzimidazole (155) and 2-Benzyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-5-ethoxycarbonylbenzimidazole (156) >

By using the method of Examples 84 and 85, 2-benzyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonylbenzimidazole (155) (0.49g) and 2-benzyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-5-ethoxycarbonylbenzimidazole (156) (0.52g) were obtained from 2-benzyl-5-ethoxycarbonylbenzimidazole (2.37g) and 2,4-dichlorobenzyl bromide (4.45g). [Physical Characteristics of the Compound (155)]  $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.39 (3H, t), 4.24 (2H, s), 4.37 (2H, q), 5.32 (2H, s), 6.08 (1H, d, J = 8.3Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.12 – 7.24 (5H, m), 7.41 (1H, s), 7.84 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.88 (1H, s), 8.03 (1H, d, J = 8.4Hz). [Physical Characteristics of the Compound (156)]  $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.42 (3H, t, J = 7.1Hz), 4.25 (2H, s), 4.41 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.28

< Example 90; Synthesis of 5-Ethoxycarbonyl-2-trifluoromethylbenzimidazole (157) >

7.40 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.96 (1H, dd, J = 1.3 and 8.3Hz), 8.56 (1H, d, J = 0.9Hz).

(2H, s), 6.07 (1H, d, J = 8.4Hz), 6.90 (1H, dd, J = 1.9 and 8.4Hz), 7.08 - 7.28 (6H, m),

To a methanol (100ml) solution of 3-amino-4-nitro-ethylbenzoate (4.00g), 5% palladium/carbon (0.50g) was added, and the solution was stirred for 12 hours at 50°C under a nitrogen environment. Solids were separated through filtration. Concentration of the filtrate produced 3,4-diamino-ethylbenzoate. Trifluoroacetic acid (20ml) was added to this material, and the solution was stirred for two hours at 60°C. The reaction solution was concentrated and chloroform was added. Precipitated crystals were separated through filtration and dried. Thus, 4.46g of 5-ethoxycarbonyl-2-trifluoromethylbenzimidazole (157) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (157)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 1.36 (3H, t, J = 7.0Hz), 4.36 (2H, q, J = 7.0Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.99 (1H, dd, J = 1.5 and 8.7Hz), 8.33 (1H, s).

< Examples 91 and 92; Syntheses of 1-(Biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-trifluoromethylbenzimidazole (158) and 1-(Biphenyl-4-ylmethyl)-5-ethoxycarbonyl-2-trifluoromethylbenzimidazole (159) >

By using the method of Examples 84 and 85, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-trifluoromethylbenzimidazole (158) (0.69g) and 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-5-ethoxycarbonyl-2-trifluoromethylbenzimidazole (159) (0.38g) were obtained from 5-ethoxycarbonyl-2-trifluoromethylbenzimidazole (2.00g) and 4-bromomethylbiphenyl (10.08g).

[Physical Characteristics of the Compound (158)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.39 (3H, t), 4.38 (2H, q), 5.64 (2H, s), 7.18 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.42 (2H, t, J = 7.4Hz), 7.52 – 7.57 (4H, m), 7.95 (1H, d, J = 8.8Hz), 8.09 (2H, dd, J = 1.4 and 8.8Hz), 8.14 (1H, d, J = 1.1Hz).

[Physical Characteristics of the Compound (159)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.40 (3H, t), 4.40 (2H, q), 5.59 (2H. s), 7.16 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.34

(2H, t, J = 6.2Hz), 7.41 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.53 (4H, m), 8.08 (1H, dd, J = 1.3 and 9.1Hz), 8.65 (1H, s).

< Production Example 38; Production of 1-(2-Chlorobenzyl)-6-hydroxymethyl-2-methylbenzimidazole >

Tetrahydrofuran (20ml) solution of 1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (2.66g) was slowly added to a tetrahydrofuran (20ml) solution of aluminum lithium hydride (1.54g). Further, the solution was stirred for one hour at room temperature. By adding tetrahydrofuran (30ml), the reaction solution was diluted. By adding a saturated sodium sulfate aqueous solution, the aluminum lithium hydride was decomposed, solidified and the tetrahydrofuran layer was separated. The solvent was removed through evaporation. Purification using silica gel column chromatography produced 1.45g of 1-(2-chlorobenzyl)-6-hydroxymethyl-2-methylbenzimidazole.

[Physical Characteristics of Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.53 (3H, s), 4.77 (2H, s), 5.39 (2H. s), 6.40 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.08 (1H, t, J = 7.7Hz), 7.20 – 7.28 (3H, m), 7.45 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.2Hz).

< Production Example 39; Production of 1-(Biphenyl-4-ylmethyl)-6-hydroxymethyl-2-methylbenzimidazole >

By using the method of Production Example 38, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-hydroxymethyl-2-methylbenzimidazole (3.72g) was obtained from 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (5.30g) and aluminum lithium hydride (2.17g). [Physical Characteristics of Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.59 (3H, s), 4.78 (2H, s), 5.37 (2H. s), 7.11 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.24 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.30 – 7.37 (2H, m), 7.42 (2H, t), 7.51 – 7.56 (4H, m), 7.70 (1H, d, J = 8.2Hz).

< Production Example 40; Production of 1-(2-Chlorobenzyl)-6-chloromethyl-2-methylbenzimidazole Hydrochloride>

Thionyl chloride (5ml) was added to 1-(2-chlorobenzyl)-6-chloromethyl-2-methylbenzimidazole (3.56g), and the solution was stirred for 20 minutes at room temperature and then for 20 minutes at 80°C. After excess thionyl chloride was removed through evaporation under reduced pressure, the residuum was dissolved in chloroform (10ml), and crystallization was performed by adding hexane. The crystals were separated through filtration, washed in hexane, and dried. Thus, 4.07g of 1-(2-chlorobenzyl)-6-chloromethyl-2-methylbenzimidazole hydrochloride was obtained.

[Physical Characteristics of Compound]

 $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3.01 (3H, s), 4.68 (2H, s), 5.61 (2H. s), 6.71 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.24–7.29 (1H, m), 7.38 (1H, t, J = 7.7Hz), 7.44 (1H, s), 7.52 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.92 (1H, d, J = 8.4Hz).

< Production Example 41; Production of 1-(Biphenyl-4-ylmethyl)-6-chloromethyl-2-methylbenzimidazole >

Thionyl chloride (2ml) was added to a chloroform solution (30ml) of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-hydroxymethyl-2-methylbenzimidazole (3.62g), and the solution was stirred for one hour at 60°C. A sodium hydgrogencarbonate aqueous solution was added and the reaction was halted. The chloroform layer was washed with water and dried. After removing the solvent through evaporation under reduced pressure, ethyl acetate was added and crystallization was performed. After the crystals were separated through filtration and washed with ethyl acetate, they were dried and thus, 2.04g of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-chloromethyl-2-methylbenzimidazole was obtained.

[Physical Characteristics of Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.67 (3H, s), 4.71 (2H, s), 5.40 (2H. s), 7.12 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.31 – 7.38 (3H, m), 7.43 (2H, t), 7.52 – 7.58 (4H, m), 7.75 (1H, d, J = 8.2Hz).

< Production Example 42; Production of 1-(2-Chlorobenzyl)-6-formyl-2-methylbenzimidazole >

Manganese dioxide (3.46g) was added to a toluene (100ml) solution of 1-(2-chlorobenzyl)-6-hydroxymethyl-2-methylbenzimidazole (3.46g). As it is being dehydrated using the molecular sieves 4A, the toluene was refluxed by heating for 3.5 hours. The solids were separated and washed with chloroform. The filtrate was concentrated and 3.35g of 1-(2-chlorobenzyl)-6-formyl-2-methylbenzimidazole was obtained.

[Physical Characteristics of Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.61 (3H, s), 5.48 (2H. s), 6.42 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.11 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.27 (1H, t), 7.48 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.76 (1H, s), 7.81 (1H, dd, J = 1.4 and 8.3Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.3Hz), 10.02 (1H, s). IR(KBr): 1676cm<sup>-1</sup>.

mp: 124.1-125.2°C.

< Production Example 43; Production of 1-(2-Chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-acetonitrile >

Potassium cyanide (0.450g) and 18-crown-6 (0.450g) were added to a dimethylsulfoxide (10ml) solution of 1-(2-chlorobenzyl)-6-chloromethyl-2-methylbenzimidazole (1.20g) and the solution was stirred for 18 hours at room temperature. Chloroform, water and a small mount of aqueous ammonia were added, and extraction was performed. The residuum, which was obtained by concentrating the organic layer, was purified using silica gel column chromatography (eluate: chloroform/methanol = 20/1) and thus, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-acetonitrile (0.500g) was obtained.

[Physical Characteristics of Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.52 (3H, s), 3.80 (2H, s), 5.37 (2H. s), 6.40 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.09

< Production Example 44; Production of 6-Carboxy-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole >

To 4-amino-3-(2-chlorobenzyl)amino-benzoic acid (0.490g), which was synthesized using the method described in U.S. Patent No. 5294631, 98%, formic acid (0.5ml) was added, and the solution was refluxed for one hour. The solids which precipitated in the reaction solution were collected. After washing them with water, they were dried and thus, 0.468g of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole was obtained.

[Physical Characteristics of Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 5.69 (2H, s), 7.02 (1H, dd, J = 1.5 and 7.7Hz), 7.30 (1H. t, J = 7.5Hz), 7.36 (1H, dt, J = 1.7 and 7.5Hz), 7.53 (1H, dd, J = 1.3 and 7.9Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.83 (1H, dd, J = 1.5 and 8.4Hz), 8.09 (1H, s), 8.54 (1H, s), 12.8 (1H, br s).

< Example 93; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (92) >

2-Chlorobenzyl bromide (100g) was added to an ethanol (750ml) solution of 4-acetylamino-3-amino-ethylbenzoate (86.0g) and potassium carbonate (37.3g), and the solution was stirred for 14 hours at 60°C. Solids were separated through filtration and the filtrate was concentrated to 500ml under reduced pressure. 35% hydrochloric acid (38.7g) was added and the solution was stirred for two hours at 60°C. After solids were separated through filtration and the solution was neutralized with sodium hydrogencarbonate, the ethanol was removed through evaporation under reduced pressure. Ethyl acetate and water were added, and extraction was performed (three times). After the organic layer was washed with water and dried, the solvent was removed through evaporation until the organic layer became 300ml in volume. Precipitated crystals were separated through filtration and were recrystallized through ethanol. Thus, 54.3g of 1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole was obtained. Furthermore, crystals were obtained by collecting and concentrating all filtrates. The crystals were recrystallized with ethanol. Thus, 18.1g of 1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (92) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (92)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.39 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.57 (3H, s), 4.37 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.46 (2H, s), 6.41 (1H. d, J = 7.8Hz), 7.10 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.25 (1H, t), 7.47 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.94 (1H, s), 8.00 (1H, d, J = 1.5 and 8.4Hz). mp: 126.0 – 127.0°C.

< Example 94; Synthesis of 6-Carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (121) > A 10% sodium hydroxide aqueous solution (240g) and ethanol (200ml) were added to 1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (60.0g), and the solution was-refluxed by heating for two hours. After cooling down, the acidity of the reaction solution was adjusted to pH 6 with 10% hydrochloric acid. Precipitated crystals were separated

through filtration, dried and 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (121) (54.7g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (121)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.51 (3H, s), 5.62 (2H, s), 6.54 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.23 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.33 (1H. t, J = 7.7Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.95 (1H, s). mp: 300.8 - 303.0°C.

< Example 95; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-acetic Acid (160) >

To 1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-acetonitrile (0.500g), 10% hydrochloric acid was added, and the solution was refluxed by heating for 15 hours. It was neutralized with a saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution, and chloroform extraction was performed. The organic layer was concentrated and purified using silica gel column chromatography (eluate: chloroform/ethanol =  $9/1 \sim 4/1$ ). Thus, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-acetic acid (160) (0.170g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (160)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.42 (3H, s), 3.56 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.33 (1H, d), 6.96 (1H, t), 7.03 (1H, s), 7.13 (2H, m), 7.35 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.62 (1H, d), 8.90 (1H, br s).

< Example 96; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-methyl Acrylate (161) >

Triphenylphosphoranyl-methyl acetate (4.49g) was added to a 1,4-dioxane (50ml) solution of 1-2-chlorobenzyl)-6-formyl-2-methylbenzimidazole (2.73g), and the solution was stirred for six hours as it was refluxed by heating. After the reaction solution was cooled, the solvent was removed through evaporation under reduced pressure and the residuum was purified using silica gel chromatography (eluate: chloroform/methanol = 9/1). Thus 7.43g of a preliminarily purified material of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-methyl acrylate (161) was obtained. This preliminarily purified material was immediately used for the following reaction.

< Example 97; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-acrylic Acid (162) >

The above-mentioned preliminarily purified material, 3.29g, of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-methyl acrylate was dissolved in ethanol (20ml), 5% sodium hydroxide aqueous solution (10.1g) was added, and the solution was refluxed for two hours. The reaction solution was neutralized with a hydrochloric acid aqueous solution, and a residuum was obtained by concentrating the solvent under reduced pressure. The residuum — was purified using silica gel chromatography (eluate: chloroform/methanol =  $9/1 \sim 6/1$ ), and thus, 1.10g of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-acrylic acid (162) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (162)]  $^{1}$ H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.56 (3H, s), 5.65 (2H, s), 6.54 (1H, d, J = 15.9Hz), 6.62 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.25 (1H, t), 7.35 (1H, t), 7.56 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.60 – 7.70 (3H, m), 7.99 (1H, s), 12.35 (1H, br s).

< Example 98; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (163) >

N,N'-carbonyldiimidazole (45.8g) was added all at once to an N,Ndimethylformamide (950ml) solution of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2methylbenzimidazole (45.0g), and the solution was stirred for one hour at room temperature. Subsequently, benzenesulfonamide (47.1g) and diazabicycloundecene (35.0g) were added, and the solution was stirred for 70 hours at 100°C. The reaction solution was cooled and the solvent was removed through evaporation under reduced pressure. Water (300ml) and methanol (200ml) were added to the residuum, and moreover, 35% hydrochloric acid was added to adjust the acidity of the solution to pH5.5. Precipitated crystals were separated through filtration, washed with a mixture solution (200ml) of methanol and water (1/1), dried and thus, 38.4g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole was obtained. In addition, water was added to filtrates and crystals precipitated. The crystals were separated through filtration, washed with water, dried and thus, 13.3g of the material was obtained. Both sets of crystals were gathered and dissolved by adding acetone (3300ml) and water (900ml) and by heating. The solvent was removed by 200ml through evaporation as this solution was heated. Then the solution was cooled. Precipitated crystals were separated through filtration, dried, and thus, 33.8g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (163) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (163)]

 $^{1}$ H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.53 (3H, s), 5.46 (2H, s), 6.34 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.11 (1H, m), 7.27 (1H, m), 7.48 (1H, m), 7.52 (2H, m), 7.60 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.90 (1H, m), 8.09 (2H, m), 8.11 (1H, s), 11.84 (1H, br s).

IR(KBr): 1684, 1448cm<sup>-1</sup>.

Mass(FAB): m/e 440(M+1).

mp: 273.5 – 274.3°C.

< Example 99; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methylbenzimidazole (164) >

By using the method of Example 98, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methylbenzimidazole (164) (0.473g) was obtained from 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-ethyl-6-carboxybenzimidazole (0.600g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.546g), benzenesulfonamide (0.529g) and diazabicycloundecene (0.512g).

[Physical Characteristics of the Compound (164)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 1.29 (3H, t, J = 7.4Hz), 2.88 (2H, q, J = 7.4Hz), 5.59 (2H, s),

7.16 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.33 – 7.37 (1H, m), 7.44 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.59 – 7.71 (8H, m), 7.74 (1H, dd, J = 8.4 and 1.4Hz), 7.98 – 8.02 (2H, m), 8.21 (1H, s), 12.43 (1H, br s). IR(KBr): 1684cm<sup>-1</sup>. mp: 149.5 - 157.0°C.

< Example 100; Synthesis of 5-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (165) >

By using the method of Example 98, 5-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (165) (0.480g) was obtained from 5-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.450g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.485g), benzenesulfonamide (0.470g) and diazabicycloundecene (0.456g).

[Physical Characteristics of the Compound (165)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.53 (3H, s), 5.61 (2H, s), 6.57 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.22 (1H, t), 7.33 (1H, t), 7.50 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.54 (1H, dd, J = 7.9 and 0.9Hz), 7.63 (2H, t), 7.71 (2H, m), 8.00 (2H, d, J = 7.3Hz), 8.21 (1H, d, J = 1.4Hz), 12.50 (1H, br s). IR(KBr): 1685cm<sup>-1</sup>.

mp: 137.0 – 138.5°C.

< Example 101; Synthesis of 5-(4-Benzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (166) >

By using the method of Example 98, 5-(4-benzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (166) (0.520g) was obtained from 5-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.450g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.485g), 4-chlorobenzenesulfonamide (0.573g) and diazabicycloundecene (0.456g).

[Physical Characteristics of the Compound (166)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.49 (3H, s), 5.58 (2H, s), 6.51 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.21 (1H, t), 7.32 (1H, t), 7.45 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.53 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.69 (3H, d, J = 8.6Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.6Hz), 8.18 (1H, s), 12.58 (1H, br s).

IR(KBr): 1619cm<sup>-1</sup>.

mp: 261.5 - 263.0°C.

< Example 102; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-2-methyl-5-(2-naphthalenesulfonylcarbamoyl)benzimidazole (167) >

By using the method of Example 98, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-5-(2-naphthalenesulfonylcarbamoyl)benzimidazole (167) (0.352g) was obtained from 5-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.450g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.485g), 2-naphthalenesulfonamide (0.620g) and diazabicycloundecene (0.456g).

[Physical Characteristics of the Compound (167)]

 $^{1}$ H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.48 (3H, s), 5.56 (2H, s), 6.49 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.20 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.31 (1H, t, J = 7.7Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.66 –

7.75 (3H, m), 7.97 (1H, d, J = 8.8Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.0Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.8Hz), 8.19 (1H, s), 8.23 (1H, d, J = 8.0Hz), 8.68 (1H, s), 12.55 (1H, br s). IR(KBr): 1685cm<sup>-1</sup>. mp: 236.5 - 238.0°C.

< Example 103; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-6-methanesulfonylcarbamoyl-2-methylbenzimidazole (168) >

By using the method of Example 98, 1-(2-chlorobenzyl)-6-methanesulfonylcarbamoyl-2-methylbenzimidazole (168) (0.564g) was obtained from 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.500g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.539g), methanesulfonamide (0.316g) and diazabicycloundecene (0.506g). [Physical Characteristics of the Compound (168)]  $^{1}$ H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.49 (3H, s), 3.35 (3H, s), 5.60 (2H, s), 6.43 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.23 (1H, t), 7.34 (1H, t, J = 7.7Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.81 (1H, dd, J = 1.7 and 8.5Hz), 8.13 (1H, d, J = 1.5Hz), 11.94 (1H, br s). IR(KBr): 1670cm<sup>-1</sup>. mp: 302.0 – 303.0°C.

< Example 104; Synthesis of 6-(Butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (169) >

By using the method of Example 98, 6-(butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (169) (0.595g) was obtained from 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.500g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.539g), 1-butanesulfonamide (0.456g) and diazabicycloundecene (0.506g).

[Physical Characteristics of the Compound (169)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.84 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.38 (2H, m), 1.65 (2H, m), 2.49 (3H, s), 3.49 (2H, m), 5.60 (2H, s), 6.44 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.23 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.35 (1H, t), 7.56 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.80 (1H, dd, J = 1.6 and 8.4Hz), 8.11 (1H, d, J = 1.4Hz), 11.86 (1H, br s).

IR(KBr): 1684cm<sup>-1</sup>. mp: 214 - 217.0°C.

< Example 105; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-2-methyl-6-(1-octanesulfonylcarbamoyl) benzimidazole (170) >

By using the method of Example 98, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(1-octanesulfonylcarbamoyl)benzimidazole (170) (0.309g) was obtained from 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.400g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.431g), 1-octanesulfonamide (0.406g) and diazabicycloundecene (0.404g).

[Physical Characteristics of the Compound (170)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.82 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.13 – 1.28 (8H, m), 1.32 – 1.41 (2H, m),

1.62 - 1.71 (2H, m), 2.50 (3H, s), 3.50 (2H, t, J = 8.5Hz), 5.61 (2H, s), 6.45 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.5Hz), 8.12 (1H, s), 11.86 (1H, s). IR(KBr): 1674cm<sup>-1</sup>. mp: 180.0 - 183.0°C.

< Example 106; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-2-methyl-6-(2-propanesulfonylcarbamoyl) benzimidazole (171) >

By using the method of Example 98, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(2-propanesulfonylcarbamoyl)benzimidazole (171) (0.417g) was obtained from 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.400g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.431g), 1-propanesulfonamide (0.328g) and diazabicycloundecene (0.404g).

[Physical Characteristics of the Compound (171)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 1.30 (6H, d, J = 6.9Hz), 2.50 (3H, s), 3.81 – 3.87 (1H, m), 5.62 (2H, s), 6.46 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.25 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.62 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.12 (1H, s), 11.83 (1H, s). IR(KBr): 1670cm<sup>-1</sup>.

mp: 215.0 - 217.5°C.

< Example 107; Synthesis of 1-(Biphenyl-4-ylmethyl)-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (172) >

By using the method of Example 98, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (172) (0.349g) was obtained from 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-methylbenzimidazole (0.300g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.323g), 1-butanesulfonamide (0.273g) and diazabicycloundecene (0.303g).

[Physical Characteristics of the Compound (172)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.85 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.36 – 1.43 (2H, m), 1.63 – 1.72 (2H, m), 2.57 (3H, s), 3.52 (2H, t, J = 7.7Hz), 5.60 (2H, s), 7.21 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.3Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.60 – 7.68 (5H, m), 7.81 (1H, dd, J = 1.6 and 8.4Hz), 8.26 (1H, d, J = 1.4Hz), 11.97 (1H, s).

IR(KBr): 1676cm<sup>-1</sup>.

mp: 219.5 - 222.5°C.

< Example 108; Synthesis of 6-(1-Butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (173) >

By using the method of Example 98, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (173) (0.459g) was obtained from 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.400g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.431g), 1-butanesulfonamide (0.364g) and diazabicycloundecene (0.404g).

[Physical Characteristics of the Compound (173)]  $^{1}$ H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.85 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.36 – 1.42 (2H, m), 1.63 – 1.70 (2H, m), 2.50 (3H, s), 3.51 (2H, t, J = 7.7Hz), 5.59 (2H, s), 6.45 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.33 (1H, dd, J = 2.1 and 8.4Hz), 7.69 (1H, t, J = 8.4Hz), 7.76 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.81 (1H, dd, J = 1.7 and 8.5Hz), 8.11 (1H, d, J = 1.3Hz), 11.90 (1H, s). IR(KBr): 1670cm<sup>-1</sup>. mp: 222.0 - 223.0°C.

< Example 109; Synthesis of 1-(Biphenyl-4-ylmethyl)-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-ethylbenzimidazole (174) >

By using the method of Example 98, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-ethylbenzimidazole (174) (0.300g) was obtained from 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-ethylbenzimidazole (0.300g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.340g), 1-butanesulfonamide (0.300g) and diazabicycloundecene (0.320g). [Physical Characteristics of the Compound (174)]  $^{1}$ H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.85 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.30 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.35 – 1.44 (2H, m), 1.64 – 1.72 (2H, m), 2.90 (2H, q, J = 7.4Hz), 3.52 (2H, t, J = 7.7Hz), 5.61 (2H, s), 7.19 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.3Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.61 – 7.67(4H, m), 7.71 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.82 (1H, dd, J = 1.6 and 8.5Hz), 8.27 (1H, d, J = 1.3Hz), 12.01 (1H, s).

IR(Nujol): 1687, 1682cm<sup>-1</sup>. mp: 171.8-173.0°C.

< Example 110; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-trifluoromethylbenzimidazole (175) >

By using the method of Example 98, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-trifluoromethylbenzimidazole (175) (0.508g) was obtained from 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-trifluoromethylbenzimidazole (0.483g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.396g), benzenesulfonamide (0.383g) and diazabicycloundecene (0.371g).

[Physical Characteristics of the Compound (175)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 5.81 (2H, s), 7.15 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.60 – 7.66 (6H, m), 7.70 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.7 and 1.4Hz), 7.96 – 8.01 (3H, m), 8.42 (1H, s), 12.65 (1H, s).

IR(KBr): 1685cm<sup>-1</sup>.

mp: 164.5 - 167.0°C.

< Example 111; Synthesis of 5-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-trifluoromethylbenzimidazole (176) >

By using the method of Example 98, 5-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-trifluoromethylbenzimidazole (176) (0.286g) was obtained from 1-(biphenyl-4-

ylmethyl)-5-carboxy-2-trifluoromethylbenzimidazole (0.270g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.221g), benzenesulfonamide (0.214g) and diazabicycloundecene (0.207g). [Physical Characteristics of the Compound (176)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 5.79 (2H, s), 7.15 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.43 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.59 – 7.67 (6H, m), 7.72 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.9Hz), 8.02 (2H, d, J = 7.4Hz), 8.49 (1H, s), 12.69 (1H, s). IR(KBr):  $1699 \text{cm}^{-1}$ .

mp: 248.5 - 251.0°C.

< Example 112; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-2-cyclopropyl-1-(2-flurorobenzyl)benzimidazole (177) >

By using the method of Example 98, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-cyclopropyl-1-(2-flurorobenzyl)benzimidazole (177) (0.730g) was obtained from 6-carboxy-2-cyclopropyl-1-(2-fluorobenzyl)benzimidazole (0.930g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.972g), benzenesulfonamide (0.942g) and diazabicycloundecene (0.906g).

[Physical Characteristics of the Compound (177)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 1.04 (4H, m), 2.15 (1H, m), 5.70 (2H, s), 6.85 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.12 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.22 – 7.38 (2H, m), 7.54 – 7.70 (5H, m), 7.99 (2H, d, J = 7.5Hz), 8.11 (1H, s).

White Powder

< Example 113; Synthesis of N-Benzenesulfonyl-3-[1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-yl]acrylamide (178) >

By using the method of Example 98, N-benzenesulfonyl-3-[1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-yl]acrylamide (178) (1.05g) was obtained from 1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-acrylic acid (1.10g), N,N'-carbonyldiimidazole (1.09g), benzenesulfonamide (1.06g) and diazabicycloundecene (1.02g).

[Physical Characteristics of the Compound (178)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.47 (3H, s), 5.55 (2H, s), 6.46 – 6.55 (2H, m), 7.22 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.7Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.52 – 7.66 (6H, m), 7.69 (1H, t), 7.93 (2H, d, J = 7.9Hz), 12.17 (1H, br s).

IR(KBr): 1687cm<sup>-1</sup>.

Mass(FAB): m/e 466(M+1).

mp: 243.1 – 244.3°C.

< Example 114; Synthesis of N-Benzenesulfonyl-2-[1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-yl]acrylamide (179) >

By using the method of Example 98, N-benzenesulfonyl-2-[1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-yl]acrylamide (179) (0.09g) was obtained from 1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-acrylic acid (0.170g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.175g),

benzenesulfonamide (0.170g) and diazabicycloundecene (0.164g).

[Physical Characteristics of the Compound (179)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.44 (3H, s), 3.57 (2H, s), 5.46 (2H, s), 6.41 (1H, d, J = 7.7Hz), 6.96 (1H, d, J = 7.0Hz), 7.16 (1H, s), 7.20 (1H, t), 7.32 (1H, t), 7.47 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.52 – 7.59 (3H, m), 7.67 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.84 (2H, d, J = 7.4Hz), 12.28 (1H, br s). IR(KBr): 1719cm<sup>-1</sup>.

mp: 236.2 - 237.8°C.

< Example 115; Synthesis of 1-(2,4-Dichlorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl) carbamoyl]benzimidazole (180) >

Dichloromethane (150ml) and a few drops of N-dimethylformamide were added to 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (9.00g), and the solution was chilled with ice. Oxalyl chloride (6.84g) was dripped into the solution, which was then stirred for a few minutes. After the solution was further stirred for 1.5 hours at room temperature, the solution was concentrated under reduced pressure to a third of its original volume. Precipitants were collected and added to a dichloromethane (200ml) solution of 2-aminomethylpyridine (2.69g) and triethylamine (7.34g) over a few doses while it was chilled with ice. After the solution was stirred for 15 hours, the reaction solution was washed with water three times, and was further washed with a saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution. The organic layer was concentrated under reduced pressure, and crystals were formed using ethyl acetate. When crystals were separated through filtration and dried, 4.35g of 1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (180) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (180)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.56 (3H, s), 4.76 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.40 (2H, s), 6.33 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.4 and 2.0Hz), 7.22 (1H, dd, J = 7.4 and 4.9Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.62 – 7.79 (4H, m), 7.86 (1H, d, J = 1.1Hz), 8.57 (1H, d, J = 4.9Hz).

IR(KBr): 1645cm<sup>-1</sup>. mp: 204.5 – 206.5°C.

< Example 116; Synthesis of 1-Methyl-2-n-propyl-6-[(2-pyridylmethyl) carbamoyl]benzimidazole (181) >

By using the method of Example 115, 1-methyl-2-n-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (181) (0.213g) was obtained from 6-carboxy-1-methyl-2-n-propylbenzimidazole (0.402g), oxalyl chloride (0.468g), 2-aminomethylpyridine (0.199g) and triethylamine (0.559g).

[Physical Characteristics of the Compound (181)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.08 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.92 (2H, m), 2.88 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.80 (2H, d, J = 4.8Hz), 7.22 (1H, dd, J = 2.5 and 7.5Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.67 –

7.77 (4H, m), 7.80 (1H, s), 8.58 (1H, dd, J = 4.9 and 0.9Hz). IR(KBr): 1647cm<sup>-1</sup>. mp: 140.5 - 141.5°C.

< Example 117; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl] benzimidazole (182) >

By using the method of Example 115, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (182) (0.164g) was obtained from 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.300g), oxalyl chloride (0.253g), 2-aminomethylpyridine (0.108g) and triethylamine (0.302g).

[Physical Characteristics of the Compound (182)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.56 (3H, s), 4.76 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.45 (2H, s), 6.40 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.08 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.20 – 7.27 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.45 (1H, dd, J = 0.9 and 8.1Hz), 7.64 (1H, s), 7.65 – 7.69 (1H, m), 7.72 (1H, dd, J = 1.5 and 8.4Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.88 (1H, d, J = 1.2Hz), 8.56 (1H, d, J = 4.7Hz). IR(KBr):  $1646cm^{-1}$ .

mp: 156.5 - 157.5°C.

< Example 118; Synthesis of 2-n-Propyl-1-i-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl] benzimidazole (183) >

By using the method of Example 115, 2-n-propyl-1-i-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (183) (0.020g) was obtained from 6-carboxy-2-n-propyl-1-i-propylbenzimidazole (0.095g), oxalyl chloride (0.100g), 2-aminomethylpyridine (0.039g) and triethylamine (0.097g).

[Physical Characteristics of the Compound (183)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.08 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.69 (6H, d, J = 7.1Hz), 1.87 – 1.93 (2H, m), 2.90 (2H, t, J = 7.8Hz), 4.69 – 4.75 (1H, m), 4.80 (2H, d, J = 4.9Hz), 7.23 (1H, dd, J = 7.3 and 2.1Hz), 7.37 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.62 – 7.77 (4H, m), 8.21 (1H, s), 8.58 (1H, d, J = 4.5Hz).

IR(KBr): 1631cm<sup>-1</sup>. mp: 155.0 - 156.9°C.

< Example 119; Synthesis of 1-n-Butyl-2-n-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl] benzimidazole (184) >

By using the method of Example 115, 1-n-butyl-2-n-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (184) (0.283g) was obtained from 1-n-butyl-6-carboxy-2-n-propylbenzimidazole (0.500g), oxalyl chloride (0.487g), 2-aminomethylpyridine (0.208g) and triethylamine (0.582g).

[Physical Characteristics of the Compound (184)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.97 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.08 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.37 – 1.46 (2H, m),

1.76 - 1.83 (2H, m), 1.92 - 2.00 (2H, m), 2.86 (2H, t, J = 7.8Hz), 4.15 (2H, t, J = 7.6Hz), 4.81 (2H, d, J = 4.8Hz), 7.23 (1H, dd, J = 7.3 and 2.4Hz), 7.36 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.63 - 7.76 (4H, m), 8.02 (1H, s), 8.58 (1H, d, J = 4.7Hz). IR(KBr): 1631cm<sup>-1</sup>. mp: 105.8 - 107.2°C.

< Example 120; Synthesis of 1-(3-Chlorobenzyl)-2-n-propyl-6-[(2-pyridylmethyl) carbamoyl]benzimidazole (185) >

By using the method of Example 115, 1-(3-chlorobenzyl)-2-n-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (185) (0.311g) was obtained from 6-carboxy-1-(3-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (0.580g), oxalyl chloride (0.407g), 2-aminomethylpyridine (0.173g) and triethylamine (0.486g).

[Physical Characteristics of the Compound (185)]

 $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.03 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.85 – 1.93 (2H, m), 2.80 (2H, t, J = 7.5Hz), 4.77 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.36 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.02 (1H, s), 7.20 – 7.28 (3H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.63 – 7.73 (3H, m), 7.79 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.91 (1H, d, J = 1.3Hz), 8.57 (1H, d, J = 4.7Hz).

IR(KBr): 1643cm<sup>-1</sup>. mp: 157.7 – 158.8°C.

benzimidazole (186) >

< Example 121; Synthesis of 1-Benzyl-2-n-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]

By using the method of Example 115, 1-benzyl-2-n-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (186) (0.350g) was obtained from 1-benzyl-6-carboxy-2-n-propylbenzimidazole (0.850g), oxalyl chloride (0.949g), 2-aminomethylpyridine (0.404g) and triethylamine (1.132g).

[Physical Characteristics of the Compound (186)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.01 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.83 – 1.92 (2H, m), 2.82 (2H, t, J = 7.6Hz), 4.77 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.40 (2H, s), 7.03 (2H, d, J = 6.5Hz), 7.21 (1H, dd, J = 7.1 and 2.1Hz), 7.18 – 7.34 (4H, m), 7.60 (1H, s), 7.65 – 7.72 (2H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.94 (1H, d, J = 1.2Hz), 8.56 (1H, d, J = 4.2Hz).

IR(KBr): 1642cm<sup>-1</sup>.

mp: 121.9 - 123.1°C.

< Example 122; Synthesis of 1-(4-Chlorobenzyl)-2-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl] benzimidazole (187) >

By using the method of Example 115, 1-(4-chlorobenzyl)-2-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (187) (0.089g) was obtained from 6-carboxy-1-(4- - chlorobenzyl)-2-propylbenzimidazole (0.547g), oxalyl chloride (0.384g), 2-aminomethylpyridine (0.163g) and triethylamine (0.458g).

[Physical Characteristics of the Compound (187)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.02 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.84 – 1.92 (2H, m), 2.77 – 2.83 (2H, m), 4.76 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.36 (2H, s), 6.96 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.22 (1H, dd, J = 6.4 and 0.4Hz), 7.27 (2H, dd, J = 8.3 and 1.3Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.62 – 7.73 (3H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.91 (1H, d, J = 0.9Hz), 8.56 (1H, dd, J = 4.9 and 0.8Hz). IR(KBr): 1643cm<sup>-1</sup>.

mp: 158.8 – 161.0°C.

< Example 123; Synthesis of 2-Benzyl-1-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl] benzimidazole (188) >

By using the method of Example 115, 2-benzyl-1-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (188) (0.171g) was obtained from 2-benzyl-6-carboxy-1-methylbenzimidazole (0.310g), oxalyl chloride (0.295g), 2-aminomethylpyridine (0.108g) and triethylamine (0.303g).

[Physical Characteristics of the Compound (188)]

 $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 3.66 (3H, t), 4.35 (2H, s), 4.80 (2H, d, J = 4.8Hz), 7.21 – 7.37 (7H, m), 7.66 (1H, br t), 7.67 – 7.73 (2H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.98 (1H, s), 8.58 (1H, d, J = 4.9Hz).

IR(KBr): 1632cm<sup>-1</sup>. mp: 168.5 – 169.5°C.

< Example 124; Synthesis of 1-(2,6-Dichlorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl) carbamoyl]benzimidazole (189) >

By using the method of Example 115, 1-(2,6-dichlorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (189) (0.040g) was obtained from 6-carboxy-1-(2,6-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.600g), oxalyl chloride (0.472g), 2-aminomethylpyridine (0.201g) and triethylamine (0.188g).

[Physical Characteristics of the Compound (189)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.62 (3H, s), 4.76 (2H, d, J = 4.7Hz), 5.62 (2H, s), 7.23 (1H, dd, J = 7.1 and 2.2Hz), 7.28 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.54 (1H, s), 7.66 – 7.71 (3H, m), 7.78 (1H, s), 8.60 (1H, d, J = 4.6Hz).

IR(KBr): 1635cm<sup>-1</sup>.

mp: 225.7 - 226.9°C.

< Example 125; Synthesis of 2-Methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-1-[2-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole (190) >

By using the method of Example 115, 2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-1-[2-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole (190) (0.713g) was obtained from 6-carboxy-2-methyl-1-[2-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole (0.970g), oxalyl chloride (0.736g), 2-aminomethylpyridine (0.261g) and triethylamine (0.726g).

[Physical Characteristics of the Compound (190)]  $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.54 (3H, s), 4.76 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.59 (2H, s), 6.45 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.22 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.34 (2H, t, J = 8.8Hz), 7.40 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.62 (1H, br s), 7.68 (1H, dt, J = 1.7 and 7.7Hz), 7.72 – 7.82 (3H, m), 7.87 (1H, s), 8.56 (1H, d, J =

4.9Hz).

IR(KBr): 1648cm<sup>-1</sup>.

mp: 172 - 174°C.

< Example 126; Synthesis of 2-Methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole (191) >

By using the method of Example 115, 2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole (191) (0.194g) was obtained from 6-carboxy-2-methyl-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole (0.970g), oxalyl chloride (0.736g), 2-aminomethylpyridine (0.261g) and triethylamine (0.726g).

[Physical Characteristics of the Compound (191)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.59 (3H, s), 4.77 (2H, d, J = 4.7Hz), 5.45 (2H, s), 7.15 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.23 (1H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.63 (1H, br s), 7.67 – 7.74 (2H, m), 7.77 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.93 (1H, s), 8.57 (1H, d, J = 4.9Hz). IR(KBr): 1637cm<sup>-1</sup>.

mp: 188.5 - 190.0°C.

< Example 127; Synthesis of 1-(3,4-Dichlorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl) carbamoyl]benzimidazole (192) >

By using the method of Example 115, 1-(3,4-dichlorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (192) (0.264g) was obtained from 6-carboxy-1-(3,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.500g), oxalyl chloride (0.393g), 2-aminomethylpyridine (0.167g) and triethylamine (0.469g).

[Physical Characteristics of the Compound (192)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.58 (3H, s), 4.77 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.33 (2H, s), 6.85 (1H, dd, J = 8.3 and 2.2Hz), 7.14 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.22 (1H, dd, J = 7.3 and 5.6Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.65 – 7.77 (4H, m), 7.92 (1H, d, J = 1.2Hz), 8.57 (1H, d, J = 4.8Hz).

IR(KBr): 1638cm<sup>-1</sup>. mp: 219.0 – 220.7°C.

< Example 128; Synthesis of 2-Methyl-1-(2-methylbenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl] benzimidazole (193) >

By using the method of Example 115, 2-methyl-1-(2-methylbenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (193) (0.100g) was obtained from 6-carboxy-2-methyl-1-(2-methylbenzyl)benzimidazole (0.453g), oxalyl chloride (0.411g), 2-

aminomethylpyridine (0.175g) and triethylamine (0.490g).

[Physical Characteristics of the Compound (193)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.42 (3H, s), 2.54 (3H, s), 4.75 (2H, d, J = 4.9Hz), 5.32 (2H, s), 6.33 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.01 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.17 – 7.24 (3H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.60 (1H, s), 7.63 – 7.73 (2H, m), 7.76 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.84 (1H, d, J = 1.4Hz), 8.56 (1H, d, J = 4.9Hz).

IR(KBr): 1635cm<sup>-1</sup>.

mp: 154.0 - 157.0°C.

< Example 129; Synthesis of 1-(2-Methoxybenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl) carbamoyl]benzimidazole (194) >

By using the method of Example 115, 1-(2-methoxybenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (194) (0.918g) was obtained from 6-carboxy-1-(2-methoxybenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.997g), oxalyl chloride (0.858g), 2-aminomethylpyridine (0.309g) and triethylamine (1.02g).

[Physical Characteristics of the Compound (194)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.60 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.77 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.36 (2H, s), 6.60 (1H, d, J = 7.4Hz), 6.79 (1H, dt, J = 0.8 and 7.4Hz), 6.91 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.20 – 7.28 (2H, m), 7.34 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.56 (1H, br t), 7.66 – 7.75 (3H, m), 7.95 (1H, m), 8.57 (1H, d, J = 4.9Hz).

IR(KBr): 1652cm<sup>-1</sup>.

mp: 136 - 138.5°C.

< Example 130; Synthesis of 1-(4-Methoxybenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl) carbamoyl]benzimidazole (195) >

By using the method of Example 115, 1-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (195) (0.697g) was obtained from 6-carboxy-1-(4-methoxybenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.985g), oxalyl chloride (0.858g), 2-aminomethylpyridine (0.309g) and triethylamine (1.02g).

[Physical Characteristics of the Compound (195)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.59 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.78 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.32 (2H, s), 6.83 (2H, m), 7.00 (2H, m), 7.22 (1H, dd, J = 5.1 and 6.8Hz), 7.34 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.60 (1H, br t), 7.67 – 7.76 (3H, m), 7.97 (1H, d, J = 1.2Hz), 8.57 (1H, d, J = 4.9Hz).

IR(KBr): 1652cm<sup>-1</sup>.

mp: 191.5 - 192.2°C.

< Example 131; Synthesis of 1-[2-(Benzenesulfonylmethyl)benzyl]-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (196) >

By using the method of Example 115, 1-[2-(benzenesulfonylmethyl)benzyl]-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (196) (0.64g) was obtained from 1-[2-

(benzenesulfonylmethyl)benzyl]-6-carboxy-2-methylbenzimidazole (0.74g), oxalyl chloride (0.45g), 2-aminomethylpyridine (0.19g) and triethylamine (0.53g).

[Physical Characteristics of the Compound (196)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.57 (3H, s), 4.50 (2H, s), 4.74 (2H, d, J = 4.9Hz), 5.59 (2H, s), 6.63 (1H, d, J = 7.7Hz), 6.87 (1H, d, J = 7.4 and 1.5Hz), 7.09 – 7.19 (3H, m), 7.31 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.53 – 7.61 (3H, m), 7.64 (1H, dt, J = 7.6 and 1.6Hz), 7.68 – 7.79 (5H, m), 7.84 (1H, s), 8.52 (1H, d, J = 4.8Hz).

IR(neat): 1646cm<sup>-1</sup>.

Liquid.

< Example 132; Synthesis of 1-(2-Cyanobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl] benzimidazole (197) >

By using the method of Example 115, 1-(2-cyanobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (197) (1.03g) was obtained from 6-carboxy-1-(2-cyanobenzyl)-2-methylbenzimidazole (1.14g), oxalyl chloride (0.998g), 2-aminomethylpyridine (0.425g) and triethylamine (1.19g).

[Physical Characteristics of the Compound (197)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.58 (3H, s), 4.76 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.59 (2H, s), 6.64 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.21 (1H, dt, J = 5.6 and 1.8Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.39 – 7.47 (2H, m), 7.65 – 7.79 (5H, m), 7.89 (1H, s), 8.56 (1H, dd, J = 4.9 and 0.9Hz). IR(KBr): 2223, 1642cm<sup>-1</sup>.

mp: 150.5 – 151.4°C.

< Example 133; Synthesis of 1-(Biphenyl-2-ylmethyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl) carbamoyl]benzimidazole (198) >

By using the method of Example 115, 1-(biphenyl-2-ylmethyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (198) (0.672g) was obtained from 1-(biphenyl-2-ylmethyl)-6-carboxy-2-methylbenzimidazole (1.07g), oxalyl chloride (0.796g), 2-aminomethylpyridine (0.339g) and triethylamine (0.950g).

[Physical Characteristics of the Compound (198)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.38 (3H, s), 4.78 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.27 (2H, s), 6.64 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.17 – 7.24 (2H, m), 7.29 – 7.43 (6H, m), 7.48 (2H, t, J = 5.5Hz), 7.49 (1H, s), 7.57 – 7.73 (3H, m), 7.80 (1H, d, J = 1.0Hz), 8.58 (1H, d, J = 4.9Hz).

IR(KBr): 1630, 1619cm<sup>-1</sup>.

mp: 179.8 - 180.8°C.

< Example 134; Synthesis of 1-Benzyl-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl] benzimidazole (199) >

By using the method of Example 115, 1-benzyl-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (199) (0.66g) was obtained from 1-benzyl-6-

carboxy-2-methylbenzimidazole (0.59g), oxalyl chloride (0.56g), 2-aminomethylpyridine (0.24g) and triethylamine (0.67g).

[Physical Characteristics of the Compound (199)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.58 (3H, s), 4.76 (2H, d, J = 4.9Hz), 5.36 (2H, s), 7.02 – 7.06 (2H, m), 7.21 (1H, dd, J = 6.9 and 5.0Hz), 7.27 – 7.35 (4H, m), 7.65 – 7.75 (4H, m), 7.96 (1H, d, J = 0.8Hz), 8.56 (1H, d, J = 4.8Hz).

IR(KBr): 1640cm<sup>-1</sup>.

mp: 124.0 - 124.9°C.

< Example 135; Synthesis of 1-(4-t-Butylbenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl] benzimidazole (200) >

By using the method of Example 115, 1-(4-t-butylbenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (200) (0.477g) was obtained from 1-(4-t-butylbenzyl)-6-carboxy-2-methylbenzimidazole (0.544g), oxalyl chloride (0.428g), 2-aminomethylpyridine (0.183g) and triethylamine (0.511g).

[Physical Characteristics of the Compound (200)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.27 (9H, s), 2.60 (3H, s), 4.77 (2H, d, J = 4.9Hz), 5.34 (2H, s), 6.98 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.21 (1H, dd, J = 7.3 and 5.1Hz), 7.29 – 7.35 (3H, m), 7.62 (1H, br.s), 7.65 – 7.75 (3H, m), 7.96 (1H, d, J = 1.1Hz), 8.57 (1H, d, J = 4.7Hz). IR(KBr):  $1646cm^{-1}$ .

mp: 140.4 – 142.8°C.

< Example 136; Synthesis of 2-Methyl-1-(2-naphthylmethyl)-6-[(2-pyridylmethyl) carbamoyl]benzimidazole (201) >

By using the method of Example 115, 2-methyl-1-(2-naphthylmethyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (201) (0.47g) was obtained from 6-carboxy-2-methyl-1-(2-naphthylmethyl)benzimidazole (0.80g), oxalyl chloride (0.64g), 2-aminomethylpyridine (0.27g) and triethylamine (0.77g).

[Physical Characteristics of the Compound (201)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.60 (3H, s), 4.75 (2H, d, J = 4.9Hz), 5.52 (2H, s), 7.17 – 7.23 (2H, m), 7.31 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.38 (1H, s), 7.43 – 7.48 (2H, m), 7.60 - 7.82 (7H, m), 8.00 (1H, d, J = 1.0Hz), 8.53 (1H, d, J = 4.7Hz).

IR(KBr): 1640cm<sup>-1</sup>.

mp: 143.0 – 144.5°C.

< Example 137; Synthesis of 1-(Biphenyl-4-ylmethyl)-2-ethyl-6-[(2-pyridylmethyl) carbamoyl]benzimidazole (202) >

By using the method of Example 115, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-ethyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (202) (0.410g) was obtained from 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-ethylbenzimidazole (0.500g), oxalyl chloride (0.356g), 2-

aminomethylpyridine (0.151g) and triethylamine (0.424g).

[Physical Characteristics of the Compound (202)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.45 (3H, t, J = 7.7Hz), 2.90 (2H, q, J = 7.4Hz), 4.77 (2H, d, J = 4.7Hz), 5.43 (2H, s), 7.10 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.20 (1H, dt, J = 4.9 and 7.7Hz), 7.33 (2H, t, J = 7.4Hz), 7.42 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.49 – 7.55 (4H, m), 7.61 (1H, br t), 7.67 (1H, dt, J = 7.8 and 1.8Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.99 (1H, s), 8.56 (1H, d, J = 4.9Hz).

IR(KBr): 1640cm<sup>-1</sup>.

mp: 123.0 - 124.0°C.

< Example 138; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl] benzimidazole (203) >

By using the method of Example 115, 1-(2-chlorobenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (203) (0.110g) was obtained from 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole (0.461g), oxalyl chloride (0.728g), 2-aminomethylpyridine (0.174g) and triethylamine (0.486g).

[Physical Characteristics of the Compound (203)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 4.78 (2H, t, J = 4.8Hz), 5.51 (2H, s), 6.92 (1H, d, J = 6.5Hz), 7.17 – 7.31 (3H, m), 7.34 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.45 (1H, dd, J = 1.1 and 8.0Hz), 7.69 (1H, dt, J = 1.8 and 7.7Hz), 7.67 – 7.73 (1H, br s), 7.76 (1H, dd, J = 1.5 and 8.4Hz), 7.87 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.05 (2H, s), 8.57 (1H, d, J = 4.9Hz).

IR(KBr): 1646cm<sup>-1</sup>.

mp: 144.0 - 145.0°C.

< Example 139; Synthesis of 2-Methyl-1-(2-nitrobenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl] benzimidazole (204) >

By using the method of Example 115, 2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (204) (0.241g) was obtained from 6-carboxy-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole (0.367g), oxalyl chloride (0.299g), 2-aminomethylpyridine (0.217g) and triethylamine (0.360g).

[Physical Characteristics of the Compound (204)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.56 (3H, s), 4.75 (2H, t, J = 4.8Hz), 5.83 (2H, s), 6.41 (1H, d, J = 7.8 and 1.2Hz), 7.22 (1H, dt, J = 5.0 and 1.7Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.43 – 7.52 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.68 (1H, dt, J = 7.6 and 1.7Hz), 7.75 (1H, dd, J = 8.4 and 1.5Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.82 (1H, d, J = 1.3Hz), 8.28 (1H, dd, J = 8.0 and 1.7Hz), 8.56 (1H, d, J = 4.9Hz).

IR(KBr): 1645cm<sup>-1</sup>.

mp: 194.8 - 196.7°C.

< Example 140; Synthesis of 2-Methyl-1-(2-nitrobenzyl)-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]

benzimidazole (205) >

By using the method of Example 115, 2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)-5-[(2pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (205) (0.079g) was obtained from 5-carboxy-2methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole (0.096g), oxalyl chloride (0.078g), 2aminomethylpyridine (0.048g) and triethylamine (0.093g).

[Physical Characteristics of the Compound (205)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.57 (3H, s), 4.80 (2H, d, J = 4.7Hz), 5.80 (2H, s), 6.43 (1H, d, J = 7.4 and 0.8Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.22 (1H, dt, J = 5.5 and 1.8Hz), 7.35 (1H, d, J =7.8Hz), 7.44 - 7.52 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.69 (1H, dt, J = 7.8 and 1.9Hz), 7.82 (1H, dd, J= 8.4 and 1.5Hz), 8.27 (1H, dd, J = 8.0 and 1.6Hz), 8.28 (1H, d, J = 1.4Hz), 8.56 (1H, d, J = 1.4Hz) 4.9Hz).

IR(KBr): 1645cm<sup>-1</sup>.

mp: ~96°C (accompanied with decomposition).

< Example 141; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-2-methyl-6-(2naphthalenesulfonylcarbamoyl]benzimidazole Sodium Salt (206) >

N,N'-carbonyldiimidazole (0.541g) was added all at once to an N,Ndimethylformamide (20ml) solution of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.500g), and the solution was stirred for one hour at room temperature. Subsequently, an N,N-dimethylformamide (5ml) solution of 2-naphthalenesulfonamide (0.689g) and diazabicycloundecene (0.506g) was added, and the solution was stirred for 48 hours at 100°C. The reaction solution was cooled and the solvent was removed through evaporation under reduced pressure. Water and chloroform were added to the residuum. 10% hydrochloric acid was added until the aqueous layer became acidic. Chloroform extraction was performed (twice) and to the resultant organic layer, a saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution was added. The solution was stirred. Precipitated crystals were separated through filtration and were dissolved in a small amount of methanol. Further, ethyl acetate was added and crystallization was performed. The crystals were separated through filtration, dried, and thus, 0.508g of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(2naphthalenesulfonylcarbamoyl]benzimidazole sodium salt (206) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (206)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.46 (3H, s), 5.51 (2H, s), 6.38 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.17 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.30 (1H, t), 7.45 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.51 - 7.57 (3H, m), 7.77 - 7.93 (5H, m), 7.99 (1H, m), 8.35 (1H, s).

IR(KBr): 1594cm<sup>-1</sup>.

Mass(FAB): m/e 512(M+1).

mp: 352.0 – 354.5°C.

< Example 142; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-2-methyl-6-(1naphthalenesulfonylcarbamoyl]benzimidazole Sodium Salt (207) >

By using the method of Example 141, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(1naphthalenesulfonylcarbamoyl]benzimidazole sodium salt (207) (0.390g) was obtained from 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.600g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.647g), 1-naphthalenesulfonamide (0.829g) and diazabicycloundecene (0.608g). [Physical Characteristics of the Compound (207)] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.46 (3H, s), 5.49 (2H, s), 6.39 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.16 (1H, t, J = 7.8Hz) = 7.5Hz), 7.31 (1H, t, J = 7.3Hz), 7.36 (1H, t), 7.40 - 7.45 (2H, m), 7.50 (1H, t, J = 7.7Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.75 - 7.81 (2H, m), 7.87 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.93 (1H, d, J = 7.9Hz)8.2Hz), 8.09 (1H, d, J = 7.3Hz), 8.86 (1H, d, J = 8.5Hz). IR(KBr): 1633cm<sup>-1</sup>. Mass(FAB): m/e 512(M+1).

mp: ~265°C (accompanied with decomposition).

< Example 143; Synthesis of 6-(4-Chlorobenzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2methylbenzimidazole Sodium Salt (208) >

By using the method of Example 141, 6-(4-chlorobenzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole sodium salt (208) (0.270g) was obtained from 6carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.400g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.432g), 4-chlorobenzenesulfonamide (0.510g) and diazabicycloundecene (0.404g). [Physical Characteristics of the Compound (208)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.46 (3H, s), 5.52 (2H, s), 6.38 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.19 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.31 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.54(1H, d, J = 8.0Hz), 7.76 - 7.82 (4H, m).

IR(KBr): 1592cm<sup>-1</sup>.

Mass(FAB): m/e 496(M+1).

mp: 360 - 362°C (decomposition).

< Example 144; Synthesis of 6-(3-Chlorobenzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2methylbenzimidazole (209) >

By using the method of Example 141, 6-(3-chlorobenzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole sodium salt was obtained from 6-carboxy-1-(2chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.450g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.486g), 3chlorobenzenesulfonamide (0.573g) and diazabicycloundecene (0.456g). This material was dissolved in a mixture solution of methanol and water. Its acidity was adjusted to pH5  $\sim$  6 using 10% hydrochloric acid. Precipitated crystals were separated through filtration, dried and thus, 6-(3-chlorobenzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (209) (0.420g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (209)] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.51 (3H, s), 5.63 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.22 (1H, t, J

= 7.6Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.7Hz), 7.56 (1H, t, J = 8.0Hz), 7.64 (1H, t, J = 8.0Hz), 7.68 (1H,

d, J = 8.5Hz), 7.78 (2H, t, J = 8.6Hz), 7.91 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.95 (1H, d, J = 1.6Hz), 8.10 (1H, s).

IR(KBr): 1687cm<sup>-1</sup>.

Mass(FAB): m/e 474(M+1).

mp: 254.5 – 257.5°C (accompanied with decomposition).

< Example 145; Synthesis of 5-Benzenesulfonylcarbamoyl-2-benzyl-1-(2-chlorobenzyl) benzimidazole (210) >

By using the method of Example 144, 5-benzenesulfonylcarbamoyl-2-benzyl-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole (210) (0.447g) was obtained from 2-benzyl-5-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole (0.466g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.401g),

[Physical Characteristics of the Compound (210)]

benzenesulfonamide (0.389g) and diazabicycloundecene (0.377g).

 $^{1}$ H-NMR (DMSO-d6, δ): 4.28 (2H, s), 5.57 (2H, s), 6.23 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.04 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.10 – 7.26 (6H, m), 7.40 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.61 – 7.73 (4H, m), 8.00 (2H, d, J = 7.6Hz), 8.23 (1H, s), 12.43 (1H, br s).

IR(KBr): 1685cm<sup>-1</sup>.

mp: 152.0 - 155.0°C.

< Example 146; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-2-benzyl-1-(2-chlorobenzyl) benzimidazole (211) >

By using the method of Example 144, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-benzyl-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole (211) (0.803g) was obtained from 2-benzyl-6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole (0.760g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.654g), benzenesulfonamide (0.634g) and diazabicycloundecene (0.614g).

[Physical Characteristics of the Compound (211)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 4.41 (2H, s), 5.71 (2H, s), 6.32 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.06 (1H, t, J = 7.7Hz), 7.14 – 7.30 (6H, m), 7.50 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.62 (2H, t), 7.70 (1H, t), 7.81 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.87 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.97 (2H, d, J = 8.2Hz), 8.16 (1H, s), 12.60 (1H, br s).

IR(KBr): 1704cm<sup>-1</sup>.

mp: 143.0 - 144.5°C.

< Example 147; Synthesis of 1-(2,4-Dicholorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl) carbamoyl]benzimidazole (180) >

Dichloromethane (10ml) and one drop of N,N-dimethylformamide were added to 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.627g), and the solution was chilled with ice. Oxalyl chloride (0.493g) was dripped into the solution and the solution was stirred for a few minutes. After the solution was further stirred for one hour at room temperature, the solution was concentrated under reduced pressure, the oxalyl chloride was

removed, and the residuum was dissolved in dichloromethane (10ml). This solution was dripped to an methylene chloride (5ml) solution of 2-aminomethylpyridine (0.167g) and triethylamine (0.469g) under ice-chilled conditions. After being stirred for one hour, the reaction solution was washed with water three times and further washed with a saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution. The organic layer was concentrated under reduced pressure and purified using fractional thin film silica gel chromatography (developing solvent: acetone/diethylether = 1/1). Further, it was dissolved in ethyl acetate (5ml), hexane (2ml) was added, and it was crystallized. The crystals were separated through filtration, dried and thus, 0.359g of 1-(2,4-dicholorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-

pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (180) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (180)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.56 (3H, s), 4.76 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.40 (2H, s), 6.33 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.22 (1H, dd, J = 7.4 and 4.9Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.62 - 7.79 (4H, m), 7.86 (1H, d, J = 1.1Hz), 8.57, (1H, d, J = 4.9Hz). IR(KBr): 1645cm<sup>-1</sup>.

mp: 204.1 – 206.3°C.

< Example 148; Synthesis of 1-(Biphenyl-4-ylmethyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl) carbamoyl]benzimidazole (212) >

Oxalyl chloride (0.655g) was added to a dichloromethane (13ml) solution of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-methylbenzimidazole (0.886g), and N,Ndimethylformamide (one drop) under ice-chilled conditions, and the solution was stirred for 15 hours at room temperature. Precipitated crystals were separated through filtration, washed with methylene chloride and dried under reduced pressure. These crystals were added to a dichloromethane (15ml) solution of 2-aminomethylpyridine (0.235g) and triethylamine (0.653g) under ice-chilled conditions, and the solution was stirred for one hour. Water was added to the reaction solution and the reaction was halted. After the solution was washed with water (twice) and washed with a saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution, the organic layer was dried. Then, the solvent was concentrated under reduced pressure. Recrystallization of the residuum in a mixed solvent of ethyl acetate and ethanol produced 0.774g of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (212).

[Physical Characteristics of the Compound (212)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.62 (3H, s), 4.77 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.42 (2H, s), 7.12 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.21 (1H, m), 7.34 (2H, m), 7.42 (2H, m), 7.51 – 7.55 (4H, m), 7.62 (1H, br t), 7.67 (1H, dt, J = 1.7 and 7.7Hz), 7.71 (1H, dd, J = 1.6 and 8.4Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.00, (1H, d, J = 1.2Hz), 8.56 (1H, d, J = 4.8Hz).

IR(KBr): 1642cm<sup>-1</sup>.

mp: 205.0 - 206.5°C.

< Example 149; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (163) >

N,N'-carbonyldiimidazole (0.973g) was added all at once to an N,N-dimethylformamide (20ml) solution of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.902g), and the solution was stirred for one hour at room temperature. Subsequently, an N,N-dimethylformamide (5ml) solution of benzenesulfonamide (0.943g) and diazabicycloundecene (0.913g) was added, and the solution was stirred for 70 hours at 100°C. The reaction solution was cooled and the solvent was removed through evaporation under reduced pressure. Water and chloroform were added to the residuum. While being stirred, 10% hydrochloric acid was added until the aqueous layer became acidic. The organic layer, which was obtained through chloroform extraction (twice), was washed with a saturated sodium hydrogenearbonate aqueous solution, and the solvent was removed through evaporation under reduced pressure. The residuum was dissolved in a small amount of chloroform. Ethyl acetate was added and crystals were formed. The crystals were separated through filtration, dried, and thus, 0.667g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (163) was obtained.

< Example 150; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methylbenzimidazole Sodium Salt (213) >

By using the method of Example 141, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methylbenzimidazole sodium salt (213) (0.365g) was obtained from 6-carboxy-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methylbenzimidazole (0.637g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.533g), benzenesulfonamide (0.516g) and diazabicycloundecene (0.500g). [Physical Characteristics of the Compound (213)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.52 (3H, s), 5.52 (2H, s), 7.13 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.31 – 7.37 (4H, m), 7.39 – 7.45 (3H, m), 7.58 – 7.63 (4H, m), 7.78 – 7.82 (3H, m), 7.97 (1H, s). IR(KBr): 1591cm<sup>-1</sup>.

mp: 289.0 – 290.0°C (accompanied with decomposition).

< Example 151; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (163) >

N,N'-carbonyldiimidazole (5.41g) was added all at once to an N,N-dimethylformamide (110ml) solution of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (5.02g), and the solution was stirred for one hour at room temperature. Subsequently, an N,N-dimethylformamide (20ml) solution of benzenesulfonamide (5.24g) and diazabicycloundecene (5.08g) was added, and the solution was stirred for 70 hours at 100°C. The reaction solution was cooled and the solvent was removed through evaporation under reduced pressure. Water and chloroform were added to the residuum. While being stirred, 10% hydrochloric acid was added until the aqueous layer became acidic. The organic layer, which was obtained through chloroform extraction (twice), was washed with a

saturated sodium hydrogenearbonate aqueous solution, and a portion of the solvent was removed through evaporation under reduced pressure. Precipitated crystals were separated through filtration, dried, and thus, 4.96g of 6-benzenesulfonylearbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (163) was obtained.

< Example 152; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-2-methyl-6trifluoromethanesulfonylcarbamoylbenzimidazole Hydrochloride (214) >

N,N'-carbonyldiimidazole (0.647g) was added all at once to an N,N-dimethylformamide (20ml) solution of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.600g), and the solution was stirred for one hour at room temperature. Subsequently, an N,N-dimethylformamide (5ml) solution of trifluoromethanesulfonamide (0.596g) and diazabicycloundecene (0.609g) was added, and the solution was stirred for 72 hours at 100°C. The reaction solution was cooled and the solvent was removed through evaporation under reduced pressure. Water and ethyl acetate were added to the residuum. While being stirred, 10% hydrochloric acid was added until the aqueous layer became acidic. Precipitated crystals were washed with a mixture solvent of ethanol (25ml) and methanol (25ml). The crystals were dried and thus, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-trifluoromethanesulfonylcarbamoylbenzimidazole hydrochloride (214) (0.420g) was

trifluoromethanesulfonylcarbamoylbenzimidazole hydrochloride (214) (0.420g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (214)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.84 (3H, s), 5.82 (2H, s), 7.08 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.30 (1H, t), 7.40 (1H, t, J = 7.7Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.07 – 8.13 (2H, m).

IR(KBr): 1634cm<sup>-1</sup>.

Mass(CI): m/e 432(M+1-HCl).

mp: 332 - 335°C (accompanied with decomposition).

< Examples 153 and 154; Syntheses of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole Hydrochloride (215) and 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (216) >

By using the method of Example 152, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole hydrochloride (215) (0.540g) was obtained from 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.460g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.445g), benzenesulfonamide (0.431g) and diazabicycloundecene (0.418g).

[Physical Characteristics of the Compound (215)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.71 (3H, s), 5.74 (2H, s), 6.83 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.33 (1H, dd, J = 2.0 and 8.4Hz), 7.63 (2H, t), 7.71 (1H, t), 7.78 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.95 (1H, dd, J = 1.4 and 8.7Hz), 7.99 (2H, m), 8.29 (1H, s).

IR(KBr):  $1686cm^{-1}$ .

mp: 236.0 - 238.0°C.

This material was dissolved in a mixture solvent of a potassium hydrogencarbonate aqueous solution and methanol, and its acidity was adjusted to pH5 ~ 6 with 10% hydrochloric acid. Precipitated crystals were collected, washed with water, washed with methanol, and then dried. Thus, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (216).

[Physical Characteristics of the Compound (216)]

 $^{1}$ H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.48 (3H, s), 5.58 (2H, s), 6.42 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.31 (1H, dd, J = 2.2 and 8.4Hz), 7.60 – 7.75 (6H, m), 7.99 (2H, d, J = 7.4Hz), 8.06 (1H, s), 12.40 (1H, s). IR(KBr): 1540cm<sup>-1</sup>.

mp: 238.2 – 239.9°C.

< Example 155; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-6-(4-methoxybenzenesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (217) >

N,N'-carbonyldiimidazole (0.431g) was added all at once to an N,N-dimethylformamide (15ml) solution of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.400g), and the solution was stirred for one hour at room temperature. Subsequently, an N,N-dimethylformamide (5ml) solution of 4-methoxybenzenesulfonamide (0.498g) and diazabicycloundecene (0.405g) was added, and the solution was stirred for 67 hours at 100°C. The reaction solution was cooled and the solvent was removed through evaporation under reduced pressure. Water and chloroform were added to the residuum. While being stirred, 10% hydrochloric acid was added until the aqueous layer became acidic. The organic layer, which was obtained through chloroform extraction (twice), was washed with a saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution, and the solvent was removed through evaporation under reduced pressure. After purification using silica gel column chromatography (eluate: chloroform/methanol = 100/2 ~ 100/10) and then concentration, crystals were formed in a mixture solution of ethyl acetate and diethylether. The crystals were separated through filtration, dried, and thus, 0.450g of 1-(2-chlorobenzyl)-6-(4-methoxybenzenesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (217) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (217)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.46 (3H, s), 3.83 (2H, s), 5.58 (2H, s), 7.12 (2H, d, J = 9.0Hz), 7.21 (1H, t, J = 7.3Hz), 7.33 (1H, t), 7.56 (1H, d, J = 7.0Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.71 (1H, dd, J = 1.6 and 8.5Hz), 7.91 (2H, d, J = 9.0Hz), 8.05 (1H, d, J = 1.3Hz).

IR(KBr): 1683cm<sup>-1</sup>.

Mass(FAB): m/e 470(M+1).

mp: 271.0 - 274.0°C.

< Example 156; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-2-methyl-6-( $\alpha$ -toluenesulfonylcarbamoyl)benzimidazole (218) >

By using the method of Example 155, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-( $\alpha$ -

= 7.6Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.56 (1H, t, J = 8.0Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.3Hz), 8.07 (1H, s), 8.16 (2H, d, J = 8.7Hz), 8.37 (2H, d, J = 8.7Hz).

IR(KBr): 1621cm<sup>-1</sup>.

Mass(FAB): m/e 485(M+1).

mp: 330 - 332°C.

< Example 159; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-2-methyl-6-[4-(trifluoromethyl)benzenesulfonylcarbamoyl]benzimidazole (221) >

By using the method of Example 155, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-[4-(trifluoromethyl)benzenesulfonylcarbamoyl]benzimidazole (221) (0.390g) was obtained from 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.450g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.486g), 4-(trifluoromethyl)benzenesulfonamide (0.676g) and diazabicycloundecene (0.457g).

[Physical Characteristics of the Compound (221)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.52 (3H, s), 5.62 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 7.2Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.34 (1H, t), 7.56 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.78 (1H, d), 7.97 (2H, d, J = 8.3Hz), 8.06 (1H, s), 8.15 (2H, d, J = 8.3Hz).

IR(KBr): 1620cm<sup>-1</sup>.

Mass(FAB): m/e 508(M+1).

mp: 288.0 – 292.0°C.

< Example 160; Synthesis of 6-(2-Chlorobenzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole Ammonium Salt (222) >

N,N'-carbonyldiimidazole (0.485g) was added all at once to an N,N-dimethylformamide (15ml) solution of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.450g), and the solution was stirred for one hour at room temperature. Subsequently, an N,N-dimethylformamide (5ml) solution of trifluoromethanesulfonamide (0.575g) and diazabicycloundecene (0.457g) was added, and the solution was stirred for 72 hours at 100°C. The reaction solution was cooled and the solvent was removed under reduced pressure. Water and ethyl acetate were added to the residuum. As it was being stirred, 10% hydrochloric acid was added until the water layer became acidic. Precipitated crystals were separated through filtration. The crystals were then dissolved in ethanol and then aqueous ammonia was added to adjust the acidity to pH 7. Furthermore, diisopropyl ether was added. Precipitated crystals were separated through filtration, then dried and thus, 0.360g of 6-(2-chlorobenzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)2-methylbenzimidazole ammonium salt (222) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (222)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.47 (3H, s), 5.51 (2H, s), 6.43 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.12 (4H, br - s), 7.19 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.28 – 7.38 (4H, m), 7.46 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.53 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.78 - 7.82 (2H, m), 7.97 (1H, m).

toluenesulfonylcarbamoyl)benzimidazole (218) (0.350g) was obtained from 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.450g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.485g),  $\alpha$ -toluenesulfonamide (0.512g) and diazabicycloundecene (0.456g).

[Physical Characteristics of the Compound (218)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.48 (3H, s), 4.36 (2H, s), 5.53 (2H, s), 6.40 (1H, d, J = 6.8Hz), 7.15 – 7.28 (6H, t), 7.32 (1H, t), 7.49 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.55 (1H, d), 7.83 – 7.87 (2H, m).

IR(KBr): 1593cm<sup>-1</sup>.

Mass(FAB): m/e 454(M+1).

mp: 193 - 196°C (foam).

< Example 157; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-6-(2,5-dimethylbenzenesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (219) >

By using the method of Example 155, 1-(2-chlorobenzyl)-6-(2,5-dimethylbenzenesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (219) (0.490g) was obtained from 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.500g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.539g), 2,5-xylenesulfonamide (0.616g) and diazabicycloundecene (0.506g).

[Physical Characteristics of the Compound (219)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.35 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.51 (3H, s), 5.58 (2H, s), 6.45 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.20 - 7.27 (2H, m), 7.31 - 7.39 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.82 (2H, s), 8.06 (1H, s), 12.45 (1H, br s). IR(KBr): 1690cm<sup>-1</sup>.

Mass(FAB): m/e 468(M+1).

mp: 266.5 – 267.5°C.

< Example 158; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-2-methyl-6-(4-nitrobenzenesulfonylcarbamoyl)benzimidazole (220) >

N,N'-carbonyldiimidazole (0.432g) was added all at once to an N,N-dimethylformamide (15ml) solution of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.432g), and the solution was stirred for one hour at room temperature. Subsequently, an N,N-dimethylformamide (5ml) solution of 4-nitrobenzenesulfonamide (0.538g) and diazabicycloundecene (0.405g) was added, and the solution was stirred for 84 hours at 100°C. The reaction solution was cooled and the solvent was removed through evaporation under reduced pressure. When chloroform and hydrochloric acid were added to the residuum and the solution was stirred, crystals precipitated. The crystals were separated through filtration, dried, and thus, 0.300g of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(4-nitrobenzenesulfonylcarbamoyl)benzimidazole (220) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (220)]

 $^{1}$ H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.56 (3H, s), 5.65 (2H, s), 6.54 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.23 (1H, t, J

IR(KBr): 1590 cm<sup>-1</sup>.

Mass (FAB): m/e 474(M+1-NH3).

mp: 264.0 - 267.0 °C.

< Example 161; Synthesis of 6-Carbamoyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (223) >

Oxylyl chloride (0.437g) was added to a methylene chloride (8ml) solution of 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.490g) and N,N-dimethylformamide (1 drop) under ice-chilled conditions, and the solution was stirred for 1.5 hours at room temperature. Then, 28% aqueous ammonia (4ml) was added and the solution was stirred for 12 hours at room temperature. Water and methylene chloride were added to the reaction solution for extraction. After the organic layer was concentrated, precipitated crystals were collected, dried and 6-carbamoyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (223) (0.240g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (223)]

 $^{1}$ H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.48 (3H, s), 5.54 (2H, s), 6.41 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.21 - 8.02 (3H, m), 7.31 (1H, dd, J = 2.2 and 8.4 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.75 (1H, m), 7.93 (1H, s).

IR(KBr): 1666 cm<sup>-1</sup>. mp: 112.0 - 114.0 °C.

< Example 162; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-2-benzyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)benzimidazole (224) >

N,N'-carbonyldiimidazole (0.248g) was added all at once to a N,Ndimethylformamide (5ml) solution of 2-benzyl-6-carboxy-1-(2,4dichlorobenzyl)benzimidazole (0.315g), and the solution was stirred for one hour at room temperature. Subsequently, a N,N-dimethylformamide (4ml) solution of benzenesulfoneamide (0.240g) and diazabicycloundecene (0.233g) was added and the solution was stirred for 62 hours at 100 °C. The reaction solution was chilled and the solvent was removed under reduced pressure. Water and chloroform were added to the residuum. As it was being stirred, 10% hydrochloric acid was added to the solution until the water layer became acidic. An organic layer was obtained using chloroform extractions (twice) and the organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate. The solvent was partially removed under reduced pressure. Methanol (4ml) and 20% aqueous solution of potassium hydrogencarbonate were added to the residuum. After the solution became uniform, the acidity was adjusted to pH5 ~ 6 with 10% hydrochloric acid. Precipitated crystals were separated through filtration, dried and thus, 0.310g of 6benzenesulfonylcarbamoyl-2-benzyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)benzimidazole (224) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (224)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 4.32 (1H, s), 5.61 (2H, s), 6.16 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.4 and 1.9 Hz), 7.18 - 7.10 (5H, m), 7.82 - 7.58 (6H, m), 7.97 (2H, d, J = 7.6Hz), 8.10 (1H, s), 12.43 (1H, br s).

IR(KBr): 1703 cm<sup>-1</sup>. mp: 236.0 - 238.0 °C.

< Example 163; Synthesis of 5-Benzenesulfonylcarbamoyl-2-benzyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)benzimidazole (225) >

By using the method of Example 152, 5-benzenesulfonylcarbamoyl-2-benzyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)benzimidazole (225) (0.270g) was obtained from 2-benzyl-5-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)benzimidazole (0.385g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.304g), benzenesulfoneamide (0.294g), and diazabicycloundecene (0.285g).

[Physical Characteristics of the Compound (225)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 4.28 (2H, s), 5.52 (2H, s), 6.14 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.21 - 7.06 (6H, m), 7.42 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.76 – 7.57 (5H, m), 8.05 – 7.95 (2H, m), 8.24 (1H, s), 12.43 (1H, br s).

IR(KBr): 1691 cm<sup>-1</sup>. mp: 107.0 - 110.0 °C.

< Example 164; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-hydroxybenzimidazole (226) >

Tetramethoxymethane (0.220g) was added to an acetic acid aqueous solution (5ml) of N-benzenesulfonyl-4-amino-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)benzamide (0.400g), and the solution was stirred for two hours at 80 °C. The reaction solution was concentrated. After 20% aqueous solution of potassium hydrogencarbonate was added to the solution to make it a basic, its acidity was adjusted to pH5 ~ 6 with 10% hydrochloric acid. Precipitated crystals were collected and methanol (10ml), 10% hydrochloric acid (0.50g), and 35% hydrochloric acid (0.35g) were applied to the crystals. The mixture was stirred for 15 hours at 60 °C. After 20% aqueous solution of potassium hydrogencarbonate was added to the solution to make it a basic, its acidity was adjusted to pH5 ~ 6 with 10% hydrochloric acid. Precipitated crystals were separated through filtration, dried and thus, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-hydroxybenzimidazole (226) (0.219g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (226)]

 $^{1}$ H-NMR (DMSO-d6, δ): 5.07 (2H, s), 7.08 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.33 – 7.39 (3H, m), 7.44 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.60 - 7.65 (7H, m), 7.66 – 7.72 (2H, m), 7.96 – 7.80 (2H, m), 11.46 (1H, s), 12.34 (1H, s).

IR(KBr): 1704, 1686 cm<sup>-1</sup>.

Mass(FD): m/e 483(M).

mp: 268.7 - 273.9 °C.

< Example 165; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-mercaptobenzimidazole (227) >

Carbon disulfide (2ml) was added to a methanol (10ml) solution of N-benzenesulfonylcarbamoyl-4-amino-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)benzamide (0.800g), and the solution was stirred for 70 hours at 50 °C. Chloroform and water were added. Precipitated crystals were separated through filtration, dried and thus, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-mercaptobenzimidazole (227) (0.719g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (227)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 5.55 (2H, s), 7.28 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.35 (1H, t, J = 6.3Hz), 7.39 – 7.47 (4H, m), 7.61 – 7.65 (6H, m), 7.69 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.78 (1H, dd, J = 8.4 and 1.4Hz), 7.87 (1H, s), 7.81 – 7.98 (2H, m), 12.51 (1H, s), 13.29 (1H, s). IR(KBr): 1701 cm<sup>-1</sup>.

mp: 320.0 - 321.0 °C.

< Example 166; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methoxybenzimidazole (228) >

Tetramethoxymethane (0.250g) was added to an acetic acid solution (3ml) of N-benzenesulfonyl-4-amino-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)benzamide (0.400g), and the solution was stirred for two hours at 80 °C. Methanol was added to the reaction solution, and precipitated crystals were collected. The crystals were washed in a mixture solvent of acetone (1ml) and methanol (8ml), separated through filtration, dried and thus, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methoxybenzimidazole (228) (0.280g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (228)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 4.17 (3H, s), 5.33 (2H, s), 7.30 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.60 – 7.65 (6H, m), 7.68 – 7.72 (2H, m), 7.98 – 8.01 (2H, m), 8.05 (1H, d, J = 1.5Hz), 8.18 (1H, s), 12.50 (1H, s). IR(KBr): 1690 cm<sup>-1</sup>.

mp: 136.0 - 138.5 °C.

< Example 167; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-carboxybenzimidazole (229) >

Triethylamine (0.080g) and methyloxalyl chloride (0.148g) were added to an N,N-dimethylformamide (3ml) solution of N-benzenesulfonyl-4-amino-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)benzamide (0.400g), and the solution was stirred for two hours at room temperature. The reaction solution was concentrated and the residuum was purified using silica gel column chromatography (eluate: ethyl acetate/methanol = 9/1) and preliminarily purified 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-carboxybenzimidazole was obtained. This was dissolved in acetic acid (1ml) and methanol (5ml) and the solution was

stirred for 15 hours at 60 °C. The solution was neutralized with a potassium hydroxide aqueous solution. Precipitated crystals were separated through filtration, dried and thus, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-carboxybenzimidazole (229) (0.245g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (229)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 5.44 (2H, s), 7.23 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.36 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.45 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.58 (2H, t, J = 7.8Hz), 7.60 – 7.71 (7H, m), 7.94 (2H, d, J = 8.3Hz), 12.38 (1H, s), 12.52 (1H, s).

IR(KBr): 1670 cm<sup>-1</sup>.

mp: 247.5 - 250.0 °C.

< Example 168; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methylaminobenzimidazole (230) >

A mixture of N-benzenesulfonylcarbamoyl-4-amino-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)benzamide (0.300g), methylisothiocyanate (0.200g), methanol (5ml) and acetone (5ml) was stirred for twelve hours at room temperature. Furthermore, 97% sulfuric acid (1ml) was added and the solution was stirred for 43 hours at room temperature. After the reaction solution was made basic by adding 20% potassium hydrogencarbonate aqueous solution, the solution was concentrated and the residuum was extracted with ethyl acetate and water. An organic layer was concentrated and dissolved in chloroform. Hexane was added to the solution. Precipitated crystals were separated through filtration, dried and thus, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methylaminobenzimidazole (230) (0.140g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (230)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.98 (3H, d, J = 4.4Hz), 5.34 (2H, s), 7.22 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.26 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.3Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.57 (2H, t, J = 7.6Hz), 7.59 – 7.68 (6H, m), 7.76 (1H, s), 7.95 (2H, d, J = 7.4Hz), 12.28 (1H, s). IR(KBr):  $1672 \text{ cm}^{-1}$ .

mp: 225.0 - 228.0 °C.

< Example 169; Synthesis of 2-Amino-6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)benzimidazole (231) >

Methanol (10ml), acetone (10ml), and bromocyanogen (0.395g) were added to N-benzenesulfonylcarbamoyl-4-amino-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)benzamide (0.395g). The solution was stirred for 100 hours at room temperature and 30 hours at 50 °C. Chloroform and water were added and an extraction was performed. An organic layer was washed with water (6 times), and concentrated. The residuum was purified using silica gel column chromatography (eluate: ethyl acetate/methanol = 9/1) and thus, 2-amino-6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)benzimidazole (231) (0.135g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (334)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.96 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.37 – 1.43 (2H, m), 1.55 – 1.62 (2H, m),

2.56 (3H, s), 3.46 (2H, q, J = 7.0Hz), 5.40 (2H, s), 6.15 (1H, br s), 6.32 (1H, d, J = 8.5Hz),

7.07 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.79 (1H, s).

IR(Nujol): 1636cm<sup>-1</sup>.

mp: 146.6 – 147.5°C.

< Production Example 53; Production of 3-[sec-(2,4-Dichlorophenethyl)amino]-4-nitro-ethylbenzoate >

A toluene (5ml) solution of 3-fluoro-4-nitro-benzoic acid (0.877g) and sec-(2,4-dichlorophenethyl)amine (2.25g) was refluxed by heating for 15 hours. After the solvent was removed by evaporation, the residuum was purified using silica gel column chromatography and thus, a preliminarily purified material of 3-[sec-(2,4-dichlorophenethyl)amino]-4-nitro-benzoic acid was obtained. Ethanol (80ml) and 97% sulfuric acid (3.0g) were added to this, and the solution was refluxed by heating for 4.5 hours. After removing the ethanol by evaporation under reduced pressure, chloroform and a saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution were added and extraction was performed. After drying the organic layer, a residuum was obtained through concentration under reduced pressure. The residuum was purified using silica gel column chromatography (eluate: hexane/ethyl acetate = 2/1) and thus, 3-[sec-(2,4-dichlorophenethyl)amino]-4-nitro-ethylbenzoate (1.16g) was obtained. [Physical Characteristics of Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.35 (3H, t, J = 7.1Hz), 1.64 (3H, d, J = 6.6Hz), 4.30 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.16 (1H, m), 7.18 – 7.31 (4H, m), 7.43 (1H, d, J = 2.0Hz), 8.21 (1H, d, J = 8.8Hz), 8.34 (1H, d, J = 5Hz).

< Production Example 54; Production of 4-Amino-3-[sec-(2,4-dichlorophenethyl)amino] ethylbenzoate >

(2H, br s), 4.23 (2H, q, J = 7.1Hz), 4.96 (1H, q, J = 6.7Hz), 6.68 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.03

(1H, d, J = 1.7Hz), 7.15 (1H, dd, J = 2.1 and 8.4Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.39 – 7.43 (2H, m).

< Example 273; Synthesis of 1-[sec-(2,4-Dichlorophenethyl)]-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (335) >

Acetyl chloride (0.243g) was dripped into a pyridine (2.0ml) solution of 4-amino-3-[sec-(2,4-dichlorophenethyl)amino]ethylbenzoate (0.900g) at room temperature. After the solution was stirred for one hour at room temperature, ethyl acetate and excessive 10% hydrochloric acid were added and extraction was performed. The organic layer was washed with a saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution. Removal of the solvent through evaporation under reduced pressure produced a preliminarily purified material of 4-4-acetylamino-3-[sec-(2,4-dichlorophenethyl)amino]ethylbenzoate. This was immediately dissolved in ethanol (20ml). 36% hydrochloric acid (0.4ml) was added and the solution was refluxed by heating for two hours. Sodium hydrogencarbonate was added and it was neutralized. The solvent was removed through evaporation under reduced pressure. Ethyl acetate and water were added to the residuum and extraction was performed. The organic layer was concentrated, purified using silica gel column chromatography (eluate: ethyl acetate/methanol = 20/1) and thus, 1-[sec-(2,4-dichlorophenethyl)]-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (335) (0.700g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (335)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.38 (3H, t, J = 7.2Hz), 2.01 (3H, d, J = 7.2Hz), 2.63 (3H, s), 4.29 – 4.40 (2H, m), 5.89 (1H, q, J = 7.2Hz), 7.37 (1H, dd J = 2.2 and 8.4Hz), 7.40 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.86 (1H, s), 7.91 (1H, dd, J = 1.4 and 8.4Hz).

< Example 274; Synthesis of 6-Carboxy-1-[sec-(2,4-dichlorophenethyl)]-2-methylbenzimidazole (336) >

By using the method of Example 53, 6-carboxy-1-[sec-(2,4-dichlorophenethyl)]-2-methylbenzimidazole (336) (0.447g) was obtained from 1-[sec-(2,4-dichlorophenethyl)]-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (335) (0.690g).

[Physical Characteristics of the Compound (336)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 1.88 (3H, d, J = 6.8Hz), 2.57 (3H, s), 6.01 (1H, q), 7.55 (1H, d), 7.60 – 7.67 (3H, m), 7.71 (1H, d), 7.89 (1H, d), 12.65 (1H, br s).

< Example 275; Synthesis of 6-(1-Butanesulfonylcarbamoyl)-1-[sec-(2,4-dichlorophenethyl)]-2-methylbenzimidazole (337) >

By using the method of Example 98, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-[sec-(2,4-dichlorophenethyl)]-2-methylbenzimidazole (337) (g) was obtained from 6-carboxy-1-[sec-(2,4-dichlorophenethyl)]-2-methylbenzimidazole (0.433g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.412g), butanesulfonamide (0.348g), and diazabicycloundecene (0.386g).

[Physical Characteristics of the Compound (337)]  $^{1}$ H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.84 (3H, d, J = 7.3Hz), 1.34 (2H, m), 1.57 (2H, m), 1.89 (3H, d, J = 7.0Hz), 2.49 (3H, s), 3.07 (2H, m), 5.954 (1H, q, J = 7.0Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.56 (1H, dd, J = 2.1 and 8.5Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.74 – 7.79 (3H, m).

< Example 276; Synthesis of 1-(4-Biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(phenylcarbamoyl) benzimidazole (338) >

By using the method of Example 15, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(phenylcarbamoyl)benzimidazole (338) (0.195g) was obtained from 1-(4-biphenylmethyl)-6-chlorocarbamoyl-2-ethylbenzimidazole hydrochloride (0.300g), triethylamine (0.243g) and aniline (0.224g).

[Physical Characteristics of the Compound (338)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.47 (3H, d, J = 7.5Hz), 2.93 (2H, q, J = 7.5Hz), 5.44 (2H, s), 7.11 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.14 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.32 – 7.38 (3H, m), 7.42 (2H, t, J = 7.4Hz), 7.51 – 7.54 (4H, m), 7.63 (2H, d, J = 7.8Hz), 7.69 (1H, dd, J = 8.4 and 1.6Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.88 (1H, br s), 7.97 (1H, d, J = 1.5Hz).

IR(Nujol): 1647cm<sup>-1</sup>. mp: 171.7 – 172.1°C.

< Example 277; Synthesis of 1-(4-Biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(1,3,4-thiadiazole-2-ylcarbamoyl)benzimidazole (339) >

By using the method of Example 98, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(1,3,4-thiadiazole-2-ylcarbamoyl)benzimidazole (339) (0.234g) was obtained from 1-(4-biphenylmethyl)-6-carboxy-2-ethylbenzimidazole (0.300g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.272g), 2-amino-1,3,4-thiadiazole (0.170g) and diazabicycloundecene (0.256g). [Physical Characteristics of the Compound (339)]

 $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.45 (3H, d, J = 7.5Hz), 2.90 (2H, q, J = 7.5Hz), 5.53 (2H, s), 7.07 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.33 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.40 (2H, t, J = 7.3Hz), 7.52 (4H, d, J = 8.2Hz), 7.89 (1H, d, J=8.5Hz), 8.08 (1H, dd, J = 8.5 and 1.6Hz), 8.34 (1H, d, J = 1.2Hz), 7.60 (1H, s), 12.26 (1H, s).

IR(Nujol): 1654cm<sup>-1</sup>. mp: 230.1 – 233.4°C.

< Example 278; Synthesis of 1-(4-Biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(tetrazole-5-ylcarbamoyl)benzimidazole (340) >

By using the method of Example 98, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(tetrazole-5-ylcarbamoyl)benzimidazole (340) (0.135g) was obtained from 1-(4-biphenylmethyl)-6-carboxy-2-ethylbenzimidazole (0.300g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.272g), 5-aminotetrazole (0.143g) and diazabicycloundecene (0.256g).

[Physical Characteristics of the Compound (340)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 1.32 (3H, t, J = 7.5Hz), 2.93 (2H, q, J = 7.5Hz), 5.61 (2H, s), 7.23 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.6Hz), 7.60 – 7.67 (4H, m), 7.76 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.98 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.46 (1H, s), 12.30 (1H, s), 15.95 (1H, s).

IR(Nujol): 1667cm<sup>-1</sup>. mp: 273.1 – 276.0°C.

< Example 279; Synthesis of 1-(4-Biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(1,3,4-triazole-3-ylcarbamoyl)benzimidazole (341) >

By using the method of Example 98, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(1,3,4-triazole-3-ylcarbamoyl)benzimidazole (341) (0.224g) was obtained from 1-(4-biphenylmethyl)-6-carboxy-2-ethylbenzimidazole (0.300g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.272g), 3-amino-1,3,4-triazole (0.141g) and diazabicycloundecene (0.256g).

[Physical Characteristics of the Compound (341)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 1.33 (3H, t, J = 7.4Hz), 2.93 (2H, q, J = 7.4Hz), 5.63 (2H, s), 7.17 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.60 – 7.65 (4H, m), 7.78 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.83 (1H, dd, J = 8.4 and 1.5Hz), 8.17 (1H, s), 8.77 (2H, s), 12.04 (1H, s).

IR(Nujol): 1675cm<sup>-1</sup>. mp: 263.4 – 266.2°C.

< Example 280; Synthesis of 1-(4-Biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(1,3,4-triazole-2-ylcarbamoyl)benzimidazole (342) >

By using the method of Example 98, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(1,3,4-triazole-2-ylcarbamoyl)benzimidazole (342) (0.215g) was obtained from 1-(4-biphenylmethyl)-6-carboxy-2-ethylbenzimidazole (0.300g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.272g), 2-amino-1,3,4-triazole (0.141g) and diazabicycloundecene (0.256g).

[Physical Characteristics of the Compound (342)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 1.31 (3H, t, J = 7.4Hz), 2.92 (2H, q, J = 7.4Hz), 5.60 (2H, s), 7.23 (2H, d, J = 7.8Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.2Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.6Hz), 7.60 – 7.66 (4H, m), 7.72 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.78 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 8.3Hz), 8.43 (1H, s), 11.85 (1H, s), 13.57 (1H, s).

IR(Nujol): 1659cm<sup>-1</sup>.

mp: 306°C (decomposition).

< Example 281; Synthesis of 1-(4-Biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(3-pyridylcarbamoyl) benzimidazole (343) >

By using the method of Example 98, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(3-pyridylcarbamoyl)benzimidazole (343) (0.229g) was obtained from 1-(4-biphenylmethyl)-6-carboxy-2-ethylbenzimidazole (0.300g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.272g), 3-

methylbenzimidazole (347) and 6-Chlorosulfonyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (348) >

In an ice bath, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (4.00g) was added to chlorosulfonic acid (20ml) and the solution was stirred for 24 hours at room temperature and at 1.5 hours at 80°C. The reaction solution was poured into ice water, precipitated gummy solids were separated through filtration, and thus, a mixture of 5-chlorosulfonyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (347) and 6-chlorosulfonyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (348) was obtained. This material was immediately used for the following reaction.

< Example 286; Syntheses of 5-Aminosulfonyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (349) and 6-Aminosulfonyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (350) >

The mixture of 5-chlorosulfonyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole and 6-chlorosulfonyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, which was obtained in Example 285, was immediately processed with a 25% aqueous ammonia (100ml) for one hour at room temperature. Separation of solids through filtration produced a 1/1 mixture (2.68g) of 5-aminosulfonyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (349) and 6-aminosulfonyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (350). [Physical Characteristics of the Compounds (349) and (350)] <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 2.52 (3/2H, s), 2.54 (3/2H, s), 5.54 (2H, s), 6.55 (1H, d, J = 6.9Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.52 (1H, s), 7.65 – 7.78 (2H, m), 7.82 (1/2H, s), 8.11 (1/2H, s).

< Example 287; Syntheses of 6-(n-Valerylaminosulfonyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (351) and 5-(n-Valerylaminosulfonyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (352) >

Chloroform (1ml), triethylamine (0.56ml) and n-valeryl chloride (0.500g) were added to the mixture (0.500g) of 5-aminosulfonyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole and 6-aminosulfonyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, and the solution was stirred for 48 hours at room temperature. Water was added, the reaction was halted, and chloroform extraction was performed. The organic layer was dried, concentrated and purified using silica gel column chromatography (eluate: chloroform/methanol = 95/5). Thus, a mixture (0.360g) of 5-(n-valerylaminosulfonyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole and 6-(n-valerylaminosulfonyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole was obtained. Further, purification of the material using medium pressure silica gel column chromatography (eluate: hexane/ethyl acetate = 1/1 ~ 1/4) produced 6-(n-valerylaminosulfonyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (351) (0.95g) and 5-(n-valerylaminosulfonyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole — (352) (0.45g).

[Physical Characteristics of the Compound (351)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.74 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.09 (2H, m), 1.31 (2H, m), 2.10 (2H, t, J = 7.3Hz), 2.53 (3H, s), 5.63 (2H, s), 6.60 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.67 – 7.77 (3H, m), 7.93 (1H, s).

IR(KBr): 1726cm<sup>-1</sup>.

mp: 207.5 – 210.0°C.

Mass(FD): m/e 454(M+1).

[Physical Characteristics of the Compound (352)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.75 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.11 (2H, m), 1.34 (2H, m), 2.13 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.51 (3H, s), 5.59 (2H, s), 6.57 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.32 (1H, dd, J = 2.2 and 8.4Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.67 (1H, dd, J = 1.6 and 8.6Hz), 7.73 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.08 (1H, d, J = 1.6Hz).

IR(KBr): 1706cm<sup>-1</sup>.

mp: 213.0 – 216.0°C.

< Example 288; Synthesis of 2,4-Dimethyl-6-methoxycarbonylbenzimidazole >

By using the method described in Journal of Medicinal Chemistry, 1993, 36, 4040-4051, 4-acetylamino-5-amino-3-methyl-methylbenzoate was obtained from 4-amino-3-methyl-methylbenzoate. Through a subsequent reflux by heating in an acetic acid for two hours, 2,4-dimethyl-6-methoxycarbonylbenzimidazole was obtained.

[Physical Characteristics of Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.55 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.91 (3H, s),7.74(1H, s), 8.07 (1H, s), 10.65 (1H, br s).

< Example 289; Synthesis of 1-(2,4-Dichlorobenzyl)-2,4-dimethyl-6-methoxycarbonylbenzimidazole (353) >

A mixture of 2,4-dimethyl-6-methoxycarbonylbenzimidazole (0.900g), 2,4-dichlorobenzyl chloride (1.20g), sodium iodide (0.200g), potassium carbonate (0.610g) and N,N-dimethylformamide (4ml) was stirred for 16 hours at 80°C. After removing the organic solvent through evaporation under reduced pressure, ethyl acetate and water were added and extraction was performed. The organic layer was concentrated, hexane was added and it was crystallized. The crystals were separated through filtration, dried and thus, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-2,4-dimethyl-6-methoxycarbonylbenzimidazole (353) (1.08g) was obtained. [Physical Characteristics of the Compound (353)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.58 (3H, s), 2.71 (3H, s), 3.90 (3H, s), 5.39 (2H, s), 6.30 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.4 and 2.0Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.75 (1H, s), 7.81 (1H, s).

< Example 290; Synthesis of 6-Carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2,4-dimethylbenzimidazole (354) >

By using the method of Example 53, 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2,4-

acid (10.0g), N,N'-carbonyldiimidazole (9.40g), 1-butanesulfonamide (7.92g) and diazabicycloundecene (8.83g).

[Physical Characteristics of Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.87 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.37 – 1.44 (2H, m), 1.64 – 1.71 (2H, m), 2.12 (3H, s), 3.52 (2H, t, J = 7.7Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.21 (1H, dd, J = 8.6 and 2.1Hz), 8.54 (1H, d, J = 2.2Hz), 10.56 (1H, s), 12.32 (1H, s).

< Production Example 56; Production of N-(1-butanesulfonyl)-3-amino-4-acetylaminobenzamide >

By using the method of Production Example 29, N-(1-butanesulfonyl)-3-amino-4-acetylaminobenzamide (3.04g) was obtained from N-(1-butanesulfonyl)-4-acetylamino-3-nitrobenzamide (10.75g).

[Physical Characteristics of Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.86 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.33 – 1.43 (2H, m), 1.59 – 1.67 (2H, m), 2.07 (3H, s), 3.37 – 3.43 (2H, t), 5.12 (2H, br s), 7.13 (1H, dd, J = 8.2 and 2.0Hz), 7.28 (1H, d, J = 1.9Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.3Hz), 9.09 (1H, s).

< Production Example 57; Production of N-(1-Butanesulfonyl)-4-acetylamino-3-[4-(2-pyridyl)benzylamino]benzamide >

By using the method of Production Example 32, a crude product material of N-(1-butanesulfonyl)-4-acetylamino-3-[4-(2-pyridyl)benzylamino]benzamide was obtained from N-(1-butanesulfonyl)-3-amino-4-acetylaminobenzamide (0.400g) and 2-[(4-brommethyl)phenyl]pyridine (0.477g). This material was immediately used for the following reaction.

< Example 284; Synthesis of 6-(1-Butanesulfonylcarbamoyl)-1-[4-(2-pyridyl)benzyl]-2-methylbenzimidazole (346) >

By using the method of Example 183, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-[4-(2-pyridyl)benzyl]-2-methylbenzimidazole (346) (0.330g) was obtained from the above-described crude product material of N-(1-butanesulfonyl)-4-acetylamino-3-[4-(2-pyridyl)benzylamino]benzamide.

[Physical Characteristics of the Compound (346)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.82 (3H, t), 1.37 – 1.46 (2H, m), 1.54 – 1.61 (2H, m), 2.54 (3H, s), 3.10 (2H, t, J = 7.8Hz), 5.57 (2H, s), 7.19 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.33 (1H, t, J = 5.2Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.82 – 7.87 (2H, m), 7.90 (1H, d, J = 8.0Hz), 8.01 – 8.04 (3H, m), 8.63 (1H, d, J = 4.2Hz).

IR(Nujol): 1722cm<sup>-1</sup>.

mp: 292.4 – 298.4°C.

aminopyridine (0.158g) and diazabicycloundecene (0.256g).

[Physical Characteristics of the Compound (343)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.47 (3H, t, J = 7.6Hz), 2.93 (2H, q, J = 7.4Hz), 5.45 (2H, s), 7.10 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.29 – 7.36 (2H, m), 7.42 (2H, t, J = 7.4Hz), 7.53 (4H, d, J = 8.0Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.97 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.38 (1H, d, J = 4.7Hz), 8.68 (1H, d, J = 2.5Hz).

IR(Nujol): 1644cm<sup>-1</sup>.

mp: 124.4 – 125.6°C.

< Example 282; Synthesis of 1-(2,4-Dichlorobenzyl)-2-ethyl-6-(2-pyridylcarbamoyl) benzimidazole (344) >

By using the method of Example 98, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-ethyl-6-(2-pyridylcarbamoyl)benzimidazole (344) (0.152g) was obtained from 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-ethylbenzimidazole (0.300g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.290g), 2-aminopyridine (0.168g) and diazabicycloundecene (0.273g).

[Physical Characteristics of the Compound (344)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.59 (3H, s), 5.43 (2H, s), 6.33 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.06 – 7.10 (2H, m), 7.50 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.77 (1H, dt, J = 7.8 and 1.9Hz), 7.83 (2H, s), 7.88 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 3.7Hz), 8.39 (1H, d, J = 8.3Hz), 8.78 (1H, s).

IR(Nujol): 1666cm<sup>-1</sup>.

mp: 157.4 – 159.2°C.

< Example 283; Synthesis of 1-(4-Biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(4-pyridylcarbamoyl) benzimidazole (345) >

By using the method of Example 98, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(4-pyridylcarbamoyl)benzimidazole (345) (0.153g) was obtained from 1-(4-biphenylmethyl)-6-carboxy-2-ethylbenzimidazole (0.300g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.272g), 4-aminopyridine (0.158g) and diazabicycloundecene (0.256g).

[Physical Characteristics of the Compound (345)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.48 (3H, t, J = 7.4Hz), 2.94 (2H, q, J = 7.4Hz), 5.45 (2H, s), 7.10 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.42 (2H, t, J = 7.4Hz), 7.50 – 7.60 (6H, m), 7.691 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.95 (1H, s), 7.99 (1H, br s), 8.54 (2H, dd, J = 1.5 and 4.7Hz).

IR(Nujol): 1663cm<sup>-1</sup>.

mp: 123.8 - 124.7°C.

< Production Example 55; Production of N-(1-Butanesulfonyl)-4-acetylamino-3-nitrobenzamide >

By using the method of Production Example 28, N-(1-butanesulfonyl)-4-acetylamino-3-nitrobenzamide (10.75g) was obtained from 4-acetylamino-3-nitro-benzoic

dimethylbenzimidazole (354) (0.435g) was obtained from 1-(2,4-dichlorobenzyl)-2,4-dimethyl-6-methoxycarbonylbenzimidazole (0.510g).

[Physical Characteristics of the Compound (354)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.51 (3H, s), 2.55 (3H, s), 5.57 (2H, s), 6.49 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.31 (1H, dd, J = 8.4 and 2.2Hz), 7.62 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.78 (1H, s), 12.64 (1H, br s).

< Example 291; Synthesis of 6-(1-Butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2,4-dimethylbenzimidazole (355) >

By using the method of Example 98, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2,4-dimethylbenzimidazole (355) (0.468g) was obtained from 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2,4-dimethylbenzimidazole (0.417g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.290g), 1-butanesulfonamide (0.246g) and diazabicycloundecene (0.273g). [Physical Characteristics of the Compound (355)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.84 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.38 (2H, m), 1.64 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.48 (2H, t), 5.55 (2H, s), 6.40 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.31 (1H, dd, J = 2.1 and 8.4Hz), 7.64 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.90 (1H, s), 11.79 (1H, br s). IR(Nujol): 1682cm<sup>-1</sup>.

mp: 180.0 - 181.5°C.

< Production Example 58; Production of 4-Phenoxybenzyl Alcohol >

Sodium borohydride (0.48g) was added to an ethanol (20ml) solution of 4-phenoxybenzylaldehyde (4.96g), and the solution was stirred for 1.5 hours at room temperature. After concentration, t-butylmethyl ether and water were added and extraction was performed. The organic layer was concentrated and 4-phynoxybenzyl alcohol (4.84g) was obtained.

[Physical Characteristics of Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 4.67 (2H, d, J = 5.7Hz), 6.99 – 7.01 (4H, m), 7.10 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.32 – 7.35 (4H, m).

< Production Example 59; Production of 4-Phenoxybenzyl Chloride >

Thionyl chloride (13.34g) was added to 4-phenoxybenzyl alcohol, and the solution was stirred for 3.5 hours at 80°C. After concentration, ethyl acetate and water were added, and extraction was performed. The organic layer was concentrated and 4-phynoxybenzyl chloride (4.31g) was obtained.

[Physical Characteristics of Compound]

 $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 4.58 (2H, s), 6.96 – 7.03 (4H, m), 7.11 – 7.14 (1H, m), 7.32 – 7.37 (4H, m).

< Example 292; Synthesis of 6-Ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(4-phenoxybenzyl)

benzimidazole (356) >

By using the method of Example 263, 4-acetylamino-3-[(4-phenoxy)benzylamino]ethylbenzoate (0.49g) was obtained from 4-acetylamino-3-amino-ethylbenzoate (0.56g), sodium carbonate (0.33g), sodium iodide (0.12g) and 4-phenoxybenzyl chloride (0.66g). Subsequently, this material was altered to 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(4-phenoxybenzyl)benzimidazole (356) (0.44g). [Physical Characteristics of 4-Acetylamino-3-[(4-phenoxy)benzylamino]ethylbenzoate]  $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.37 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.04 (3H, s), 4.18 (1H, br s), 4.31 – 4.36 (4H, m), 6.98 – 7.02 (4H, m), 7.09 – 7.12 (1H, m), 7.27 – 7.51 (8H, m). [Physical Characteristics of the Compound (356)]  $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.40 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.61 (3H, s), 4.39 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.35 (2H, s), 6.92 – 6.95 (2H, m), 6.97 – 7.00 (2H, m), 7.02 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.09 – 7.13 (1H, m), 7.31 – 7.34 (2H, m), 7.72 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.98 (1H, dd, J = 1.5 and 8.4Hz), 8.04 (1H, d, J = 1.2Hz).

< Example 293; Synthesis of 6-Carboxy-2-methyl-1-(4-phenoxybenzyl)benzimidazole (357) >

By using the method of Example 53, 6-carboxy-2-methyl-1-(4-phenoxybenzyl)benzimidazole (357) (0.37g) was obtained from 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(4-phenoxy)benzylbenzimidazole (0.44g).

[Physical Characteristics of the Compound (357)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.57 (3H, s), 5.54 (2H, s), 6.95 – 6.97 (4H, m), 7.09 – 7.13 (3H, m), 7.33 – 7.37 (2H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.07 (1H, s), 12.72 (1H, br s).

< Example 294; Synthesis of 6-(1-Butanesulfonylcarbamoyl)-2-methyl-1-(4-phenoxybenzyl)benzimidazole (358) >

By using the method of Example 98, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methyl-1-(4-phenoxybenzyl)benzimidazole (358) (0.19g) was obtained from 6-carboxy-2-methyl-1-(4-phenoxybenzyl)benzimidazole (0.36g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.24g), 1-butanesulfonamide (0.21g) and diazabicycloundecene (0.23g).

[Physical Characteristics of the Compound (358)]

 $^{1}$ H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.85 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.40 (2H, m), 1.68 (2H, m), 2.54 (3H, s), 3.52 (2H, t, J = 7.8Hz), 5.51 (2H, s), 6.96 – 6.98 (4H, m), 7.11 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.34 – 7.37 (2H, m), 7.64 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.79 (1H, dd, J = 1.5 and 8.5Hz), 8.24 (1H, s), 11.92 (1H, br s).

IR(Nujol): 1632cm<sup>-1</sup>.

mp: 183.4 – 184.4°C.

By using the method of Example 263, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-pyridylmethyl)benzimidazole (359) (0.656g) was obtained from 4-acetylamino-3-amino-ethylbenzoate (0.600g), potassium carbonate (0.450g), sodium iodide (0.121g) and 2-chloromethylpyridine (0.413g). This material was immediately used for the following reaction.

< Example 296; Synthesis of 6-Carboxy-2-methyl-1-(2-pyridylmethyl)benzimidazole (360) >

By using the method of Example 53, 6-carboxy-2-methyl-1-(2-pyridylmethyl)benzimidazole (360) (0.532g) was obtained from 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-pyridylmethyl)benzimidazole (0.656g).

[Physical Characteristics of the Compound (360)]

 $^{1}$ H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.56 (3H, s), 5.56 (2H, s), 7.22 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.28 (1H, dd, J = 5.0 and 7.1Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.74 – 7.79 (2H, m), 7.95 (1H, s), 8.48 (1H, d, J = 8.5Hz).

< Example 297; Synthesis of 1-(Butanesulfonylcarbamoyl)-2-methyl-1-(2-pyridylmethyl)benzimidazole (361) >

By using the method of Example 98, 1-(butanesulfonylcarbamoyl)-2-methyl-1-(2-pyridylmethyl)benzimidazole (361) (0.142g) was obtained from 6-carboxy-2-methyl-1-(2-pyridylmethyl)benzimidazole (0.500g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.394g), 1-butanesulfonamide (0.334g) and diazabicycloundecene (0.370g).

[Physical Characteristics of the Compound (361)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.83 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.28 – 1.36 (2H, m), 1.52 – 1.58 (2H, m), 2.55 (3H, s), 3.06 (2H, t, J = 7.9Hz), 5.56 (2H, s), 7.17 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.29 (1H, dd, J = 4.2 and 7.3Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.77 (1H, dt, J = 1.8 and 7.7Hz), 7.81 (1H, dd, J = 1.4 and 8.4Hz), 7.96 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 4.7Hz).

IR(Nujol): 1674cm<sup>-1</sup>.

mp: 139°C (decomposition).

< Example 298; Synthesis of 6-Ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)benzimidazole (362) >

By using the method of Example 263, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)benzimidazole (362) (0.51g) was obtained from 4-acetylamino-3-amino-ethylbenzoate (0.67g), sodium carbonate (0.39g), sodium iodide (0.14g) and 4-nitrobenzyl bromide (0.78g).

[Physical Characteristics of the Compound (362)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.39 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.59 (3H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.49 (2H, s), 7.20 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.94 (1H, d, J = 1.1Hz), 8.01 (1H,

< Example 299; Synthesis of 1-(4-Aminobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (363) >

Ethanol (6ml) and acetic acid (0.8ml) were added to 1-(4-nitorbenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (0.50g) and reduced iron (0.47g), and the solution was refluxed for 4.5 hours. Water and ethyl acetate were added and extraction was performed. After the organic layer was washed with water and dried, it was concentrated under reduced pressure, and 1-(4-aminobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (363) (0.46g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (363)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.40 (3H, t, J = 7.2Hz), 2.59 (3H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.2Hz), 5.25 (2H, s), 6.61 (2H, d, J = 8.6Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.96 (1H, dd, J = 1.5 and 8.4Hz), 8.05 (1H, d, J = 1.3Hz).

< Example 300; Synthesis of 1-[(4-Benzoylamino)benzyl]-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (364) >

A chloroform (4ml) solution of benzoyl chloride (0.25g) was added to a chloroform (8ml) solution of 1-(4-aminobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (0.45g) and pyridine (0.15g), and the solution was stirred for 16 hours at room temperature. After water was added, chloroform extraction was performed. The organic layer was concentrated under reduced pressure, and 1-[(4-benzoylamino)benzyl]-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (364) (0.33g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (364)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.40 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.59 (3H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.37 (2H, s), 7.06 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.46 – 7.50 (2H, m), 7.53 – 7.57 (1H, m), 7.61 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.84 – 7.86 (2H, m), 7.89 (1H, br s), 7.98 (1H, dd, J = 1.5 and 8.5Hz), 8.03 (1H, s).

< Example 301; Synthesis of 1-[(4-Benzoylamino)benzyl]-6-carboxy-2-methylbenzimidazole (365) >

By using the method of Example 53, 1-[(4-benzoylamino)benzyl]-6-carboxy-2-methylbenzimidazole (365) (0.28g) was obtained from 1-[(4-benzoylamino)benzyl]-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (0.31g).

[Physical Characteristics of the Compound (365)]

 $^{1}$ H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.58 (3H, s), 5.52 (2H, s), 7.12 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.48 – 7.52 (2H, m), 7.54 – 7.58 (1H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.79 (1H, dd, 1.5 and 8.4Hz), 7.90 – 7.92 (2H, m), 8.07 (1H, d, J = 1.2Hz), 10.26 (2H, s), 12.73 (1H, br s).

< Example 302; Synthesis of 1-[(4-Benzoylamino)benzyl]-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl-2-methylbenzimidazole (366) >

By using the method of Example 98, 1-[(4-benzoylamino)benzyl]-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl-2-methylbenzimidazole (366) (0.14g) was obtained from 1-[(4-benzoylamino)benzyl]-6-carboxy-2-methylbenzimidazole (0.26g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.17g), 1-butanesulfonamide (0.14g) and diazabicycloundecene (0.16g). [Physical Characteristics of the Compound (366)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.85 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.40 (2H, m), 1.68 (2H, m), 2.56 (3H, s), 3.52 (2H, t, J = 7.8Hz), 5.50 (2H, s), 7.15 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.50 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.55 – 7.59 (1H, m), 7.64 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.79 (1H, dd, J = 1.6 and 8.5Hz), 7.90 – 7.92 (2H, m), 8.24 (1H, d, J = 1.3Hz), 10.27 (1H, s), 11.92 (1H, br s). IR(Nujol): 1693cm<sup>-1</sup>.

mp: 267.5 – 268.1°C.

< Example 303; Synthesis of 6-Ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[4-(2-phenylethenyl)benzyl] benzimidazole (367) >

By using the method of Example 263, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[4-(2-phenylethenyl)benzyl]benzimidazole (367) (0.320g) was obtained from 4-acetylamino-3-amino-ethylbenzoate (0.405g), potassium carbonate (0.253g), sodium iodide (0.082g) and 4-chloromethylstilbene (0.500g).

[Physical Characteristics of the Compound (367)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.40 (3H, t, J = 7.2Hz), 2.6 (3H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.38 (2H, s), 7.01 – 7.09 (4H, m), 7.26 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.35 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.49 (2H, d, J = 7.5Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.99 (1H, dd, J = 1.5 and 8.4Hz), 8.30 (1H, d, J = 1.2Hz).

< Example 304; Synthesis of 6-Ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[4-(2-phenylethyl)benzyl]-benzimidazole (368) >

In a nitrogen environment, 5% palladium-carbon was added to an ethanol 910ml) solution of 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[4-(2-phenylethenyl)benzyl]benzimidazole (0.320g), . The solution was stirred for 23 hours under a nitrogen environment. Solids were separated through filtration, the filtrate was concentrated, and thus, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[4-(2-phenylethyl)benzyl]-benzimidazole (368) was obtained. This material was immediately used for the following reaction.

< Example 305; Synthesis of 6-Carboxy-2-methyl-1-[4-(2-phenylethyl)benzyl]-benzimidazole (369) >

By using the method of Example 53, 6-carboxy-2-methyl-1-[4-(2-phenylethyl)benzyl]-benzimidazole (369) (0.242g) was obtained from 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[4-(2-phenylethyl)benzyl]-benzimidazole (0.283g).

[Physical Characteristics of the Compound (369)]  $^{1}$ H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.56 (3H, s), 2.82 (4H, s), 5.51 (2H, s), 7.02 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.11 – 7.27 (7H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.78 (1H, dd, 1.5 and 8.04(1H, s), 12.72 (1H, s).

< Example 306; Synthesis of 6-(1-Butanesulfonylcarbamoyl)-2-methyl-[4-(2-phenylethyl)benzyl]benzimidazole (370) >

By using the method of Example 98, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methyl-[4-(2-phenylethyl)benzyl]benzimidazole (370) (0.249g) was obtained from 6-carboxy-2-methyl-1-[4-(2-phenylethyl)benzyl]-benzimidazole (0.225g), N,N'-carbonyldiimidazole (1.214g), 1-butanesulfonamide (0.167g) and diazabicycloundecene (0.185g).

[Physical Characteristics of the Compound (370)]

 $^{1}$ H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.86 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.35 – 1.42 (2H, m), 1.63 – 1.71 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.83 (4H, s), 3.52 (2H, t, J = 7.7Hz), 5.49 (2H, s), 7.04 (2H, d, J = 8.0Hz), 7.12 –7.25 (7H, m), 7.64 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.79 (1H, dd, 1.7 and 8.5Hz), 8.22 (1H, d, J = 1.3Hz), 11.92 (1H, s).

IR(Nujol): 1682cm<sup>-1</sup>.

mp: 95.4 - 99.0°C.

< Production Example 60; Production of 4-Benzoylbenzyl Bromide >

By using the method of Production Example 48, 4-benzoylbenzyl bromide (5.28g) was obtained from 4-methylbenzophenone (3.92g), N-bromosuccinimide (4.28g) and 2,2'-azobisisobutyronitrile (0.40g).

[Physical Characteristics of Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 4.54 (2H, s), 7.47 – 7.52 (4H, m), 7.58 – 7.62 (1H, m), 7.77 – 7.82 (4H, m).

< Example 307; Synthesis of 1-[(4-Benzoyl)benzyl]-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (371) >

By using the method of Example 263, 1-[(4-benzoyl)benzyl]-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (371) (0.70g) was obtained from 4-acetylamino-3-amino-ethylbenzoate (0.56g), sodium carbonate (0.33g), sodium iodide (0.11g) and 4-benzoylbenzyl bromide (0.83g).

[Physical Characteristics of the Compound (371)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.40 (3H, t, J = 7.2Hz), 2.61 (3H, s), 4.39 (2H, q, J = 7.2Hz), 5.47 (2H, s), 7.14 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.45 – 7.48 (2H, m), 7.56 – 7.60 (1H, m), 7.74 – 7.77 (5H, m), 7.99 - 8.02 (2H, m).

< Example 308; Synthesis of 1-[(4-Benzoyl)benzyl]-6-carboxy-2-methylbenzimidazole (372) >

By using the method of Example 53, 1-[(4-benzoyl)benzyl]-6-carboxy-2-methylbenzimidazole (372) (0.55g) was obtained from 1-[(4-benzoyl)benzyl]-6-ethoxycarbonyl]-2-methylbenzimidazole (0.68g).

[Physical Characteristics of the Compound (372)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.57 (3H, s), 5.71 (2H, s), 7.25 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.52 (2H, t, J = 7.7Hz), 7.62 – 7.66 (2H, m), 7.68 – 7.72 (4H, m), 7.80 (1H, dd, J = 1.3 and 8.4Hz), 8.08 (1H, d, J = 1.1Hz), 12.72 (1H, br s).

< Example 309; Synthesis of 1-[(4-Benzoyl)benzyl]-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (373) >

By using the method of Example 98, 1-[(4-benzoyl)benzyl]-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (373) (0.13g) was obtained from 1-[(4-benzoyl)benzyl]-6-carboxy-2-methylbenzimidazole (0.52g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.34g), 1-butanesulfonamide (0.29g) and diazabicycloundecene (0.32g).

[Physical Characteristics of the Compound (373)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.84 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.38 (2H, m), 1.66 (2H, m), 2.54 (3H, s), 3.48 (2H, t, J = 7.7Hz), 5.67 (2H, s), 7.27 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.51 –7.55 (2H, m), 7.63 – 7.73 (6H, m), 7.81 (1H, dd, J = 1.6 and 8.5Hz), 8.21 (1H, d, J = 1.4Hz). IR(Nujol): 1660cm<sup>-1</sup>.

mp: 111.0 – 112.4°C.

Mass(FAB): m/e 490(M+1).

< Example 310; Synthesis of 6-Carboxy-2-methyl-[4-(2-phenylethenyl)benzyl]benzimidazole (374) >

By using the method of Example 53, 6-carboxy-2-methyl-[4-(2-phenylethenyl)benzyl]benzimidazole (374) (0.237g) was obtained from 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[4-(2-phenylethenyl)benzyl]benzimidazole (0.500g).

[Physical Characteristics of the Compound (374)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.59 (3H, s), 5.58 (2H, s), 7.12 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.21 (2H, s), 7.26 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.36 (2H, t, J = 7.6Hz), 7.57 (4H, d, J = 8.0Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.79 (1H, dd, J = 1.5 and 8.4Hz), 8.07 (1H, d, J = 1.2Hz), 12.73 (1H, s).

< Example 311; Synthesis of 6-(1-Butanesulfonylcarbamoyl)-2-methyl-[4-(2-phenylethenyl)benzyl]benzimidazole (375) >

By using the method of Example 98, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methyl-[4-(2-phenylethenyl)benzyl]benzimidazole (375) (0.239g) was obtained from 6-carboxy-2-methyl-[4-(2-phenylethenyl)benzyl]benzimidazole (0.237g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.209g), 1-butanesulfonamide (0.176g) and diazabicycloundecene (0.195g).

[Physical Characteristics of the Compound (375)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.86 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.35 – 1.43 (2H, m), 1.63 – 1.70 (2H, m),

2.56 (3H, s), 3.52 (2H, t, J = 7.6Hz), 5.55 (2H, s), 7.15 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.22 (2H, s), 7.26 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.36 (2H, t, J = 7.6Hz), 7.57 (1H, d, J = 7.3Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.24 (1H, s), 11.93 (1H, brs). IR(Nujol): 1680cm<sup>-1</sup>.

mp: 140.3 – 143.4°C.

< Example 312; Synthesis of 1-(Dibenzofuran-2-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (376) >

By using the method of Example 263, 1-(dibenzofuran-2-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (376) (0.47g) was obtained from 4-acetylamino-3-amino-ethylbenzoate (0.480g), sodium carbonate (0.274g), sodium iodide (0.097g) and 2-bromomethyldibenzofuran (0.56g).

[Physical Characteristics of the Compound (376)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.38 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.62 (3H, s), 4.36 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.54 (2H, s), 7.19 (2H, dd, J = 1.6 and 8.5Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.43 – 7.59 (4H, m), 7.76 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.85 (1H, d, J = 7.1Hz), 8.00 (1H, dd, J = 1.3 and 8.4Hz), 8.07 (1H, d, J = 1.2Hz).

< Example 313; Synthesis of 6-Carboxy-1-(dibenzofuran-2-ylmethyl)-2-methylbenzimidazole (377) >

By using the method of Example 53, 6-carboxy-1-(dibenzofuran-2-ylmethyl)-2-methylbenzimidazole (377) (0.336g) was obtained from 6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (0.46g).

[Physical Characteristics of the Compound (377)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.63 (3H, s), 5.71 (2H, s), 7.27 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.36 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.50 (1H, t), 7.61 – 7.68 (3H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.97 (1H, s), 7.07 – 8.11 (2H, m).

< Example 314; Synthesis of 1-(Dibenzofuran-2-ylmethyl)-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (378) >

By using the method of Example 98, 1-(dibenzofuran-2-ylmethyl)-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (378) (0.249g) was obtained from 6-carboxy-1-(dibenzofuran-2-ylmethyl)-2-methylbenzimidazole (0.255g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.197g), 1-butanesulfonamide (0.167g) and diazabicycloundecene (0.185g).

[Physical Characteristics of the Compound (378)]

 $^{1}$ H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.81 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.36 (2H, m), 1.65 (2H, m), 2.60 (3H, s), 3.50 (2H, t, J = 7.7Hz), 5.69 (2H, s), 7.29 (1H, dd, J = 1.96 and 8.7Hz), 7.34 –7.38 (1H, m), 7.48 – 7.52 (1H, m), 7.63 – 7.68 (3H, m), 7.81 (1H, dd, J = 1.7 and 8.5Hz), 8.00 (1H, d, J = 1.4Hz), 8.94 (1H, d, J = 7.1Hz), 8.28 (1H, d, J = 1.4Hz), 12.70 (1H, br s).

IR(Nujol): 1682cm<sup>-1</sup>. mp: 224.1 – 229.8°C.

< Production Example 61; Production of N-1-Butanesulfonyl-3-acetylamino-4-nitrobenzamide >

By using the method of Production Example 28, N-1-butanesulfonyl-3-acetylamino-4-nitrobenzamide (6.30g) was obtained from 3-acetylamino-4-nitro-benzoic acid (5.15g), N,N'-carbonyldiimidazole (5.59g), 1-butanesulfonamide (4.73g) and diazabicycloundecene (5.25g).

[Physical Characteristics of Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.87 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.40 (2H, m), 1.68 (2H, m), 2.07 (3H, s), 3.51 (2H, t), 7.83 (1H, dd, J = 1.8 and 8.5Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.5Hz), 8.07 (1H, d, J = 1.8Hz), 10.43 (1H, s), 12.64 (1H, br s).

< Production Example 62; Production of N-1-Butanesulfonyl-3-amino-4-nitrobenzamide > A mixture of N-1-butanesulfonyl-3-acetylamino-4-nitrobenzamide (6.30g), 10% sodium hydroxide aqueous solution, ethanol (300ml) and water was stirred for four hours at room temperature and subsequently for three hours at 50°C. After removing the solvent through evaporation down to half of the original volume, its acidity was adjusted to pH 2 with 10% hydrochloric acid. Precipitated crystals were collected, dried under reduced

pressure, and thus, N-1-butanesulfonyl-3-amino-4-nitrobenzamide (5.22g) was obtained. [Physical Characteristics of Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.87 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.40 (2H, m), 1.66 (2H, m), 3.49 (2H, m), 6.99 (1H, dd, J = 1.8 and 9.0Hz), 7.49 (1H, d, J = 1.8Hz), 7.55 (2H, br s), 8.04 (1H, d, J = 9.0Hz), 12.28 (1H, br s).

< Production Example 63; Production of N-1-Butanesulfonyl-3-(2,4-dichlorobenzylamino)-4-nitrobenzamide >

A methanol (10ml) solution of N-1-butanesulfonyl-3-amino-4-nitrobenzamide (1.10g), sodium iodide (0.273g), potassium carbonate (1.54g) and 2,4-dichlorobenzyl chloride (2.17g) was stirred for 24 hours at 60°C. Furthermore, 2,4-dichlorobenzyl chloride (2.00g) was added and the solution was heated for 36 hours at 60°C. Ethyl acetate and a saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution were added and N-1-butanesulfonyl-3-(2,4-dichlorobenzylamino)-4-nitrobenzamide was extracted in the aqueous layer. The organic layer was concentrated and thus, N-1-butanesulfonyl-3-(2,4-dichlorobenzylamino)-4-nitrobenzamide (0.885g) was obtained.

[Physical Characteristics of Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.81 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.29 (2H, m), 1.49 (2H, m), 2.97 (2H, m), 4.66 (2H, d, J = 6.0Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.27 (1H, s), 7.31 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.65 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 8.9Hz), 8.57 (1H, t).

< Production Example 64; Production of N-1-Butanesulfonyl-4-amino-3-(2,4-dichlorobenzylamino)benzamide >

N-1-butanesulfonyl-3-(2,4-dichlorobenzylamino)-4-nitrobenzamide (0.505g) was added to a mixture of sodium hydrosulfite (1.32g), ethanol (1ml), tetrahydrofuran (1ml) and water (1ml) at room temperature. The solution was refluxed by heating for 40 minutes. The solvent was removed through evaporation under reduced pressure. Water was added to the residuum, and precipitated solids were collected and dried. These were washed with a mixed solution of methanol (10ml) and water (3ml), dried, and thus, N-1-butanesulfonyl-4-amino-3-(2,4-dichlorobenzylamino)benzamide (0.220g) was obtained.

[Physical Characteristics of Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.93 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.45 (2H, m), 1.83 (2H, m), 3.57 (2H, m), 5.45 (2H, s), 6.36 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.51 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.79 (1H, d), 7.88 (1H, s).

< Example 315; Synthesis of 6-(1-Butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-hydroxybenzimidazole (379) >

A mixture of N-1-butanesulfonyl-4-amino-3-(2,4-dichlorobenzylamino)benzamide (0.220mg), tetramethoxymethane (0.3ml) and acetic acid (2.0ml) was stirred for four hours at 60°C. The acetic acid was removed through evaporation under reduced pressure. Extraction was performed in chloroform and water. By concentrating the chloroform layer, a residuum was obtained. Methanol (4.0ml) and 36% hydrochloric acid (4 drops) were added to the residuum, and the solution was stirred for two hours at 60°C. It was neutralized with a saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution. Precipitated crystals were washed with water, dried and thus, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-hydroxybenzimidazole (379) (0.207g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (379)]

 $^{1}$ H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.83 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.36 (2H, m), 1.61 (2H, m), 3.40 (2H, m), 5.08 (2H, s), 6.94 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.36 (1H, dd, J = 2.0 and 8.4Hz), 7.58 (1H, s), 7.68 – 7.73 (2H, m), 11.47 (1H, br s), 11.77 (1H, br s). IR(Nujol): 1689cm<sup>-1</sup>.

mp: 254 - 256°C.

Mass(FD): m/e 455(M).

< Example 316; Synthesis of 6-Ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-quinolylmethyl) benzimidazole (380) >

By using the method of Example 263, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-quinolylmethyl)benzimidazole (380) (0.87g) was obtained from 4-acetylamino-3-amino-ethylbenzoate (2.22g), sodium carbonate (1.27g), sodium iodide (0.45g) and 2-bromomethylquinoline (0.56g).

[Physical Characteristics of the Compound (380)]

H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 1.27 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.62 (3H, s), 4.26 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.85 (2H, s), 7.35 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.58 (1H, m), 7.63 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.73 (1H, m), 7.78 (1H, dd, J = 1.3 and 8.4Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.0Hz), 8.14 (1H, s), 8.36 (1H, d, J = 8.5Hz).

Example 317; Synthesis of 6-Carboxy-2-methyl-(2-quinolylmethyl)benzimidazole (381) > By using the method of Example 53, 6-carboxy-2-methyl-(2-quinolylmethyl)benzimidazole (381) (0.46g) was obtained from 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-quinolylmethyl)benzimidazole (0.85g)
[Physical Characteristics of the Compound (381)]
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.62 (3H, s), 5.83 (2H, s), 7.35 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.57 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.72 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.1Hz), 8.11 (1H, s), 8.35 (1H, d, J = 8.5Hz).

< Example 318; Synthesis of 6-(1-Butanesulfonylcarbamoyl)-2-methyl-1-(2-quinolylmethyl)benzimidazole (382) >

By using the method of Example 98, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methyl-1-(2-quinolylmethyl)benzimidazole (382) (0.088g) was obtained from 6-carboxy-2-methyl-1-(2-quinolylmethyl)benzimidazole (0.222g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.195g), 1-butanesulfonamide (0.165g) and diazabicycloundecene (0.183g).

[Physical Characteristics of the Compound (382)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.82 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.36 (2H, m), 1.64 (2H, m), 2.61 (3H, s), 3.48 (2H, t, J = 7.4Hz), 5.82 (2H, s), 7.32 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.58 (1H, m), 7.65 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.73 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.78 (1H, m), 7.87 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.1Hz), 8.23 (1H, s), 8.37 (1H, d, J = 8.5Hz), 11.86 (1H, brs). IR(Nujol):  $1684cm^{-1}$ . mp: 185.5 - 187.5°C.

< Production Example 65; Production of 4-Amino-3-(2,4-dichlorobenzylamino)ethylbenzoate >

By using the method of Production Method 63, a preliminarily purified material of 4-amino-3-(2,4-dichlorobenzylamino)ethylbenzoate was obtained from 3-(2,4-dichlorobenzylamino)-4-nitro-ethylbenzoate (1.40g). This material was immediately used for the following reaction.

< Example 319; Synthesis of 1-(2,4-Dichlorobenzylamino)-2-hydroxy-6-ethoxycarbonylbenzimidazole (383) >

By using the method of Example 315, 1-(2,4-dichlorobenzylamino)-2-hydroxy-6-ethoxycarbonylbenzimidazole (383) (0.400g) was obtained from 4-amino-3-(2,4-

dichlorobenzylamino)ethylbenzoate, which was obtained in Production Example 65, and tetramethoxymethane (2.60g).

[Physical Characteristics of the Compound (383)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 1.27 (3H, t, J = 7.1Hz), 4.24 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.12 (2H, s), 7.04 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.37 (1H, dd, J = 2.1 and 8.4Hz), 7.51 (1H, s), 7.67 – 7.72 (2H, m), 11.37 (1H, br s).

< Example 320; Synthesis of 6-Ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[3-(4-bromoisoquinolyl)methyl] benzimidazole (384) >

By using the method of Example 263, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[3-(4-bromoisoquinolyl)methyl]benzimidazole (384) (0.30g) was obtained from 4-acetylamino-3-amino-ethylbenzoate (0.87g), sodium carbonate (0.53g), sodium iodide (0.18g) and 4-bromo-3-bromomethylisoquinoline (0.87g).

[Physical Characteristics of the Compound (384)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 1.26 (3H, t, J = 7.0Hz), 2.59 (3H, s), 4.24 (2H, q, J = 7.0Hz), 5.93 (2H, s), 7.61 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.75 – 7.80 (2H, m), 7.99 (1H, m), 8.03 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 8.1Hz), 8.23 (1H, d, J = 8.5Hz), 9.12 (1H, s).

< Example 321; Synthesis of 6-Carboxy-2-methyl-[3-(4-bromoisoquinolyl)methyl] benzimidazole (385) >

By using the method of Example 53, 6-carboxy-2-methyl-[3-(4-bromoisoquinolyl)methyl]benzimidazole (385) (0.118g) was obtained from 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[3-(4-bromoisoquinolyl)methyl]benzimidazole (0.290g). This material was immediately used for the following reaction.

< Example 322; Synthesis of 6-(1-Butanesulfonylcarbamoyl)-2-methyl-1-[3-(4-bromoisoguinolyl)methyl]benzimidazole (386) >

By using the method of Example 98, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methyl-1-[3-(4-bromoisoquinolyl)methyl]benzimidazole (386) (0.075g) was obtained from 6-carboxy-2-methyl-1-[3-(4-bromoisoquinolyl)methyl]benzimidazole (0.111g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.097g), 1-butanesulfonamide (0.082g) and diazabicycloundecene (0.091g).

[Physical Characteristics of the Compound (386)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.81 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.35 (2H, m), 1.62 (2H, m), 2.54 (3H, s), 3.46 (2H, t, J = 7.5Hz), 5.91 (2H, s), 7.63 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.76 (1H, dd, J = 8.5 and 1.4Hz), 7.79 (1H, t, J = 7.6Hz), 8.00 (1H, t, J = 7.9Hz), 8.08 (1H, t, J = 1.1Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.2Hz), 8.24 (1H, d, J = 8.5Hz), 9.11 (1H, s), 11.81 (1H, brs).

IR(Nujol): 1678cm<sup>-1</sup>.

mp: 258 - 259°C.

Mass(FAB): m/e 515, 517(M+1).

Representative compounds from the compounds of the present invention were chosen for testing its pharmacological properties.

< Test Example 1; Triglyceride (TG) Accumulation Promotion Effect in 3T3-L Cells (Preadipocytes) >

# Tested Compound

6-Benzenesulfonylcarbamoyl-2-cyclopropyl-1-(2-fluorobenzyl)benzimidazole

# Test Equipment

- 1 Centrifuge: TOMY LC-122
- 2 Incubator: ESPEC BNA-121D
- 3 Mixer: Automatic Labo-Mixer
- 4 Water bath: TAITEC Personal-11
- 5 Spectrophotometer: Shibazu Ultraviolet Visible Spectrophotometer UV-160A
- 6 24-well Plate: Iwaki Glass Corning

### Reagents

- 1 Culture medium: Dulbecco Minimum Essential Medium (MEM)
  - + 5% fetal calf serum (FCS)
- PBS (-): A solution with the below composition:

NaCl 0.8 g/l

KCl 0.2 Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 1.15

KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.2

- 3 EDTA trypsin solution: 0.02% EDTA + 0.25% trypsin/PBS(-)
- 4 Dexamethasone: manufactured by Sigma
- 5 IBMX (3-isobutyl-1-methylxanthine: manufactured by Sigma
- 6 Insulin: manufactured by Sigma
- 7 DMSO (Dimethylsulfoxide): manufactured by Wakou Junn Yaku
- 8 TG measurement kit

Triglyceride-Test Wakou (the acetyl-acetone method):

manufactured by Wakou Junn Yaku

9 0.1N NaOH solution:

obtained by diluting a 1N NaOH solution 10 times with distilled water.

- 10 Bio-Rad protein assay reagent: manufactured by Bio-Rad
- 11 Bovine alubumin: manufactured by Sigma

#### Preparation of 3T3-L1 Cells

3T3-L1 cells which were in a stage just prior to confluency were prepared in a F75 flask. The culture medium was removed. They were washed twice using 5ml of the PBS(-). The cells were stripped using the EDTA-trypsin solution. Then, 1-ml/tube of the culture medium was added and the cells were suspended. The suspension was collected in a 50ml centrifuge settlement tube and the tube was centrifugalized at 1000rpm for five minutes. The cells settled and the supernatant was removed. The cells were resuspended in a 20ml culture medium and the cell population was counted. Adjustments were made so that the cell concentration became  $6x10^4$  cells/ml. Then, the suspension was divided and poured 1ml by 1ml into each receptor of the 24-well plate. The sample of this condition was incubated in the incubator for two days (37°C and 5%CO<sub>2</sub>).

## Preparation and Addition of Dexamethasone and IBMX

Using DMSO, a solution of 1mM dexamethasone + 500mM IBMX was prepared. Furthermore, the solution was diluted 1000 fold with the culture medium. Thus, a solution of  $1\mu$ M dexamethasone + 0.5mM IBMX was prepared. At the same time, DMSO was diluted using the culture medium, and a 0.1% DMSO solution was also prepared.

Next, the 24-well plate carrying the incubated 3T3-L1 cells was taken out of the incubator. The confluency of the cells were confirmed under an inspection magnification glass. The culture medium was removed through suction. In each of two wells on the 24-well plate, 1ml of the 0.1% DMSO solution was poured, and in each of the remaining 22 wells, 1ml of the solution of  $1\mu M$  dexamethasone + 0.5mM IBMX was poured. With such a state, incubation was performed for one day in the incubator (37°C, 5% CO<sub>2</sub>).

# Preparation and Application of the Test Compound and Insulin

The test compound was diluted to  $1x10^{-2}M$ ,  $1x10^{-3}M$ , and  $1x10^{-4}M$  with DMSO. Then, each of these was diluted 500 fold to prepare a  $2x10^{-5}M$ ,  $2x10^{-6}M$ , and  $2x10^{-7}M$  solution. At the same time, a 0.5% DMSO solution was prepared.  $100\mu M$  (in 0.2% bovine serum alubumin (BSA) and 3mM HCl) insulin was prepared beforehand and stored at -80°C. For preparation, the insulin was left to thaw by itself and then was diluted 50,000 fold with the culture medium to 2nM.

Next, the 24-well plate, on which dexamethasone and IBMX had been placed the previous day, was taken out of the incubator. After confirming that the addition of dexamethasone and IBMX caused morphological changes in the cells, the culture medium was removed through suction. Then, 500µl of the 0.2% DMSO solution and the culture medium were poured into each of the two wells in which the 0.1% DMSO solution had been placed the previous day. (This is necessary in order to examine the conditions of the cells at this time.) As for the remaining 22 wells (in which the solution of 1µM dexamethasone + 0.5mM IBMX was placed), after placing 500µl/well of the 2.0% DMSO solution (2 wells) and 500 µl/well of the test compound (20 wells), 500µl/well of the insulin solution was

poured into these wells. In this condition, incubation was performed in the incubator (37°C,  $5\%CO_2$ ) for 4 to 5 days.

# Measurements of Triglyceride (TG) and Protein

The 24-well plate was taken out of the incubator 4 to 5 days after the test compound and insulin solutions were placed in it. After the plate was tilted and the culture medium was discarded, the remaining culture medium was absorbed using paper towel and was completely removed. Then, extraction was performed twice, using isopropyl alcohol, and the TG measurement was performed using the TG measurement kit (the acetyl-acetone method) (measurement wavelength: 410nm). Subsequently, after evaporating all of alcohol from the plate on which the extractions had been completed using the isopropyl alcohol, 400µl/well of the 0.1H NaOH solution was placed in the wells. The plate was left at room temperature for 30 minutes and the cells were dissolved. A 50µl sample was taken from each of these solutions and placed into tubes. Moreover, 2.5ml of a solution, which is the Bio-Rad protein assay reagent diluted 5 fold with distilled water, was added to each tube. The sample solutions were stirred well and protein measurements were performed (measurement wavelength: 595nm) using the spectrophotometer.

# <u>Results</u>

The TG accumulation promotion effect of the test compound was obtained, wherein the TG accumulation promotion effect of a reference compound,  $1x10^{-6}M$  pioglitazone, was set at 100%, and the test compound (-) and insulin (+) set at 0%. The results are shown in Table 1 below.

Table 1

| Concentration (M)  | TG accumulation promotion effect (%) |
|--------------------|--------------------------------------|
| 1x10 <sup>-6</sup> | 38.2%                                |

< Test Example 2; Hypoglycemia Inhibitory Effect using db/db Mouse >

### Tested Compound

- 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-2-cyclopropyl-1-(2-fluorobenzyl)benzimidazole (177)
- 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (163)
- 1-(Biphenyl-4-ylmethyl)-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (172)

#### Animal

Five-week-old male mice of C57BL/KsJ-dbm db+/db+ and C57BL/DsJ-dmb +n/+m (Jackson Laboratory) were purchased. After two to three weeks of an introduction period, they were used for the experiments.

# Test Materials Preparation

Test compounds were mixed with powder feed (CD-2, Japan Clea) using a mortar. The mixture ratios were determined based on the amounts of feed consumption by the mice as 0.1% for 100mg/kg, 0.03% for 30mg/kg and 0.01% for 10mg/kg. Each group was fed twice a week. The amounts of given feed and leftover feed were recorded and the differences were calculated as the amounts of feed consumption.

#### Test Schedule

After the male db/db mice were divided into groups based on body weight, glycemia level, and triglyceride concentration in the plasma, the feed mixed with the test compounds were given to the mice for 14 days. (The test period was conducted between mice at 8 weeks of age to 10 weeks of age). In the morning of the seventh and fourteenth days, blood samples were taken from the venous plexus in the eye sockets using heparinized glass capillary tubes (Chase Heparinized Capillary Tubes). Plasma fractions were obtained through centrifuge. Test items were the glycemia level, plasma triglyceride concentration, and plasma insulin concentration on the day before the first test day and the fourteenth day, and the glycemia level and plasma triglyceride concentration on the seventh day. Body weight was measured on the day before the first test day, seventh and fourteenth day. After taking blood samples, the mice were slaughtered using a CO<sub>2</sub> gas.

#### Measurement Methods

For a glycemia level measurement,  $10 \sim 15 \mu l$  of the plasma was used. The measurements were performed utilizing the glucose oxidation enzyme method (Glucose CII - Test Wakou, Wakou Junn Yaku). For a plasma triglyceride concentration measurement,  $10 \sim 15 \mu l$  of the plasma was used. The measurements were performed utilizing the GPO-p-chlorophenol method (Triglyceride G – Test Wakou) or the GPO-DAOS method (Triglyceride E – Test Wakou). The above measurements were performed immediately after blood samples were taken. For a plasma insulin concentration measurement,  $20 \mu l$  of the plasma was used. The measurements were performed utilizing the antigen method (Phadesephinslin RIA kit, Kabi Pharmacia).

#### Results

The reduction rates in the glycemia level and plasma triglyceride concentration in the groups in which the test compounds were given were obtained when the differences between the reference group of db/db mice and +/+ mice in the glycemia level and in plasma triglyceride concentration were set at 100%. The results are shown in Table 2 below.

Table 2

| Dose (mg/kg)   |    | Hypoglycemia Inhibitory Effect (% |
|----------------|----|-----------------------------------|
| Compound (177) | 30 | 34.5                              |
| Compound (163) | 30 | 72                                |
| Compound (172) | 10 | 70 - 80                           |

# Potential for Industrial Applications

New benzimidazole derivatives and pharmaceutically acceptable salts thereof have been provided. These compounds and salts thereof have hypoglycemia or PDE5 inhibitory effects, and are useful as pharmaceuticals to treat impaired glucose tolerance, diabetes (type II diabetes), diabetic complications (e.g., diabetic nephropathy, diabetic neuropathy, diabetic retinopathy), insulin resistance syndromes (e.g., insulin receptor anomaly, Rabson-Mendenhall syndrome, repliconism, Kobberling-Dunnigan syndrome, Seip syndrome, Lawrence syndrome, Cushing's syndrome, acromegaly), hyperlipemia, atherosclerosis, angio cardiopathy (angina pectoris, cardiac failure), hyperglycemia (e.g., what can be characterized by anomalous saccharometabolism, such as eating disorder), or hypertension; or angina pectoris, high blood pressure, pulmonary hypertension, congestive cardiac failure, glomerulopathy (e.g., diabetic glomerulosclerosis), tubulointerstitial mellitus (e.g., nephropathy induced by FK506 or cyclosporine), renal failure, angiostenosis (for example, after percutaneous transluminal angioplasty), telangiosis, cerebral apoplexy, chronic reversible atresia (e.g., bronchitis and asthma (chronic asthma, allergic asthma)), allergic rhinitis, urticaria, glaucoma, diseases characterized by entero dyskenesia (for example, hypersensitive anaphylaxis), impotence (e.g., organic impotence, psychic impotence), complications (e.g., diabetic gangrene, diabetic arthropathy, glomerulosclerosis, diabetic dermopathy, diabetic neuropathy, diabetic cataract, diabetic retinopathy), nephritis, carcinoma cachexia, or post-PCTA restenosis, and so forth.

[Physical Characteristics of the Compound (231)]  $^{1}$ H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 5.32 (2H, s), 6.77 (2H, s), 7.05 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.31 – 7.38 (4H, m), 7.43 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.58 – 7.65 (6H, m), 7.79 – 7.82 (2H,

m).

IR(KBr): 1684 cm<sup>-1</sup>.

Mass(FAB): m/e 483(M+1).

mp: 352.5 - 355.0 °C.

< Example 170; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-n-propylbenzimidazole Potassium Salt (232) >

Triethylamine (0.060g) and butyryl chloride (0.084g) were added to an N,N-dimethylformamide (2ml) solution of N-benzenesulfonyl-4-amino-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)benzamide (0.300g). The solution was stirred for 1.5 hours at room temperature. The reaction solution was purified of itself using silica gel column chromatography Chloroform and N-benzenesulfonyl-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)-4-butyrylaminobenzamide (0.250g) was obtained. Methanol (5ml) and 35% hydrochloric acid (0.50g) were added to this and the solution was stirred for three hours at 60°C. The reaction was halted by adding 20% potassium hydrogencarbonate. Extraction was performed with ethyl acetate and water. An organic layer was concentrated and the formed material was dissolved in a small amount of chloroform. By adding ether, crystallization was performed. The crystals were separated through filtration, dried and thus, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-n-propylbenzimidazole Potassium Salt (232) (0.157g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (232)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.95 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.77 (2H, q, J = 7.5Hz), 2.82 (2H, t, J = 7.5Hz), 5.55 (2H, s), 7.11 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.32 – 7.38 (4H, m), 7.43 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.58 – 7.64 (4H, m), 7.79 – 7.83 (3H, m), 7.96 (1H, s).

IR(Nujol): 1592 cm<sup>-1</sup>.

Mass(FAB): m/e 548(M+1).

mp: 279.0 - 282.0 °C.

< Example 171; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-n-butylbenzimidazole (233) >

By using the method of Example 170, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-n-butylbenzimidazole (233) (0.232g) was obtained from N-benzenesulfonyl-4-amino-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)benzamide (0.400g), triethylamine (0.080g), and oxtanoyl chloride (0.170g).

[Physical Characteristics of the Compound (233)]

 $^{1}$ H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.79 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.12 – 1.24 (6H, m), 1.24 – 1.31 (2H, m), 1.66 – 1.73 (2H, m), 2.84 (2H, t, J = 7.6Hz), 5.58 (2H, s), 7.14 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.34

(2H, t, J = 7.6Hz), 7.43 (2H, t, J = 7.4Hz), 7.52 – 7.66 (7H, m), 7.75 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.95 (2H, d, J = 7.6Hz), 8.15 (1H, s), 12.45 (1H, s). IR(KBr): 1688 cm<sup>-1</sup>.

mp: 112.0 - 117.5 °C.

< Example 172; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-chloromethylbenzimidazole (234) >

By using the method of Example 170, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-chloromethylbenzimidazole (234) (0.193g) was obtained from N-benzenesulfonyl-4-amino-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)benzamide (0.300g), triethylamine (0.060g), and chloroacetyl chloride (0.102g).

[Physical Characteristics of the Compound (234)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 5.10 (2H, s), 5.71 (2H, s), 7.23 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.3Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.60 - 7.66 (6H, m), 7.69 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.75 - 7.81 (2H, m), 7.98 - 8.01 (2H, m), 8.16 (1H, s), 12.52 (1H, s). IR(KBr): 1700 cm<sup>-1</sup>.

mp: 220.5 - 223.5 °C.

< Example 173; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methoxymethylbenzimidazole (235) >

By using the method of Example 170, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methoxymethylbenzimidazole (235) (0.183g) was obtained from N-benzenesulfonyl-4-amino-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)benzamide (0.400g), triethylamine (0.115g), and methoxyacetyl chloride (0.131g).

[Physical Characteristics of the Compound (235)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 3.31 (3H, s), 4.72 (2H, s), 5.63 (2H, s), 7.23 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.60 - 7.65 (6H, m), 7.70 (1H, t, J= 7.5Hz), 7.72 - 7.79 (2H, m), 7.98 - 8.01 (2H, m), 8.18 (1H, s), 12.50 (1H, s).

IR(KBr): 1690 cm<sup>-1</sup>.

mp: 195.0 – 198.0 °C.

< Example 174; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-i-propylbenzimidazole Potassium Salt (236) >

By using the method of Example 170, N-benzenesulfonyl-4-amino-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)benzamide (0.400g), triethylamine (0.080g), and isobutyryl chloride (0.121g) were reacted as source materials. The preliminarily purified material was dissolved in a mixture solvent of methanol and 20% potassium hydrogencarbonate aqueous solution. The solution's acidity was adjusted to pH 7 with 10% hydrochloric acid. Precipitated crystals were found to be 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-i-propylbenzimidazole Potassium Salt (236) (0.167g).

[Physical Characteristics of the Compound (236)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, 8): 1.26 (6H, d, J = 6.8Hz), 3.25 - 3.40 (1H, m), 5.58 (2H, s), 7.09

(2H, d, J = 8.3Hz), 7.32 - 7.37 (4H, m), 7.43 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.58 - 7.64 (4H, m), 7.79 - 7.83 (3H, m), 7.95 (1H, s).

IR(Nujol): 1592 cm<sup>-1</sup>.

Mass(FAB): m/e 548(M+1).

< Example 175; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methylthiobenzimidazole (237) >

20% potassium hydroxide aqueous solution, (0.323g), water (2ml), and subsequently methyl iodine (0.123g) were added to a methanol (5ml) solution of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-mercaptobenzimidazole (0.310g). The solution was stirred for two hours at room temperature. The acidity was adjusted to pH 5 ~ 6 with 10% hydrochloric acid. Precipitated crystals were separated through filtration, dried and thus, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methylthiobenzimidazole (237)

[Physical Characteristics of the Compound (237)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.75 (3H, s), 5.48 (2H, s), 7.25 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.60 – 7.66 (7H, m), 7.68 – 7.75 (2H, m), 7.82 – 7.99 (2H, m), 8.19 (1H, d, J = 1.6Hz), 12.43 (1H, s).

IR(KBr): 1685 cm<sup>-1</sup>.

mp: 218.8 - 220.4 °C.

(0.281g) was obtained.

mp: 310.1 - 312.7 °C.

< Example 176; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-ethylthiobenzimidazole (238) >

By using the method of Example 175, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-ethylthiobenzimidazole (238) (0.225g) was obtained from 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-mercaptobenzimidazole (0.240g), and ethyl iodine (0.117g).

[Physical Characteristics of the Compound (238)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 1.39 (3H, t, J = 7.3Hz), 3.37 (2H, q, J = 7.3Hz), 5.47 (2H, s), 7.24 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.1Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.6Hz), 7.57 - 7.68 (8H, m), 7.75 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.98 (2H, d, J = 7.5Hz), 8.15 (1H, s), 12.43 (1H, s).

IR(KBr): 1686 cm<sup>-1</sup>.

mp: 125.5 - 129.5 °C.

< Example 177; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-n-propylthiobenzimidazole (239) >

By using the method of Example 175, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-

ylmethyl)-2-n-propylthiobenzimidazole (239) (0.156g) was obtained from 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-mercaptobenzimidazole (0.220g), and n-propyl iodine (0.117g).

[Physical Characteristics of the Compound (239)]

 $^{1}$ H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.97 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.76 (2H, q, J = 7.2Hz), 3.29 – 3.36 (2H, m), 5.48 (2H, s), 7.24 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.3Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.4Hz), 7.58 - 7.71 (8H, m), 7.74 (1H, dd, J = 8.5 and 1.7Hz), 7.99 (2H, d, J = 7.7Hz), 8.17 (1H, s), 12.43 (1H, s).

IR(KBr): 1690 cm<sup>-1</sup>.

mp: 106.0 - 111.5 °C.

< Example 178; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-n-hexylthiobenzimidazole (240) >

By using the method of Example 175, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-n-hexylthiobenzimidazole (240) (0.212g) was obtained from 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-mercaptobenzimidazole (0.250g), and n-hexyl iodine (0.117g).

[Physical Characteristics of the Compound (240)]

 $^{1}$ H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.82 (3H, t, J = 7.9Hz), 1.19 – 1.33 (4H, m), 1.33 – 1.44 (2H, m), 1.68 – 1.75 (2H, m), 3.30 – 3.43 (2H, m), 5.48 (2H, s), 7.23 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.1Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.6Hz), 7.60 – 7.75 (9H, m), 8.00 (2H, d, J = 7.7Hz), 8.19 (1H, s), 12.44 (1H, s).

IR(KBr): 1688 cm<sup>-1</sup>.

mp: 139.5 - 141.0 °C.

< Example 179; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)benzimidazole (241) >

A mixture of N-benzenesulfonyl-4-amino-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)benzamide (0.400g) and formic acid (2ml) was stirred for three hours at 90°C. The reaction solution was concentrated. The crystals which precipitated by adding methanol were separated through filtration, dried and thus, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-

ylmethyl)benzimidazole (241) (0.243g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (241)]

 $^{1}$ H-NMR (DMSO-d6, δ): 5.60 (2H, s), 7.35 (1H, t, J = 7.2Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.6Hz), 7.61 – 7.77 (9H, m), 8.00 (2H, d, J = 7.7Hz), 8.26 (1H, s), 8.66 (1H, s), 12.5 (1H, s).

IR(KBr): 1683 cm<sup>-1</sup>.

mp: 141.5 – 143.6 °C.

<sup>&</sup>lt; Example 180; Synthesis of 1-(4-Benzyloxybenzyl)-2-methyl-6-[(2-

pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (242) >

Acetic acid (4ml) and ethanol (8ml) were added to an N-(2-pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-(4-benzyloxybenzylamino)benzamide (0.434g) and the solution was stirred for seven hours at 90°C. Residuum was obtained by reduced pressure condensation. By adding ethyl acetate and ether to the residuum, crystallization was performed. The crystals were separated through filtration, dried and thus, 0.375g of 1-(4-benzyloxybenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (242) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (242)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.59 (3H, s), 4.78 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.01 (2H, s), 5.31 (2H, s), 6.89 (2H, d, J = 8.7Hz), 6.99 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.21 (1H, dd, J = 5.1 and 7.4Hz), 7.29 – 7.42 (6H, m), 7.62 (1H, br t), 7.65 – 7.75 (3H, m), 7.98 (1H, s), 8.57 (1H, d, J = 4.1Hz). IR(KBr): 1640 cm<sup>-1</sup>.

mp: 169.0 – 170.0 °C.

< Example 181; Synthesis of 2-Methyl-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (243) >

Acetic acid (2ml) and ethanol (5ml) were added to an N-(2-pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-(3,4-methylenedioxybenzylamino)benzamide (0.490g) and the solution was stirred for eight hours at 70°C. The residuum obtained by reduced pressure condensation was purified using silica gel column chromatography (eluate: ethyl acetate/methanol = 9/1), and crystallization was performed in ethyl acetate. The crystals were separated through filtration, dried and thus, 0.270g of 2-methyl-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl] benzimidazole (243) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (243)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.59 (3H, s), 4.78 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.28 (2H, s), 5.93 (2H, s), 6.51 (1H, d, J = 1.6Hz), 6.55 (1H, dd, J = 1.4 and 7.9Hz), 6.72 (2H, d, J = 8.0Hz), 7.22 (1H, dd, J = 6,7 and 5.0Hz), 7.34 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.62 (1H, br t), 7.67 – 7.75 (3H, m), 7.96 (1H, d, J = 1.1Hz), 8.58 (1H, d, J = 4.9Hz).

IR(KBr): 1637 cm<sup>-1</sup>. mp: 190.5 – 192.0 °C.

< Example 182; Synthesis of 2-Methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-1-[4-(1,2,3-thiadiazole-4-yl)benzyl]benzimidazole (244) >

By using the method of Example 180, 2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-1- [4-(1,2,3-thiadiazole-4-yl)benzyl]benzimidazole (244) (0.33g) was obtained from N-(2-pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-[4-(1,2,3-thiadiazole-4-yl)benzylamino]benzamide (0.50g). [Physical Characteristics of the Compound (244)]  $^{1}$ H-NMR (CDC1<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.58 (3H, s), 4.58 (2H, d, J = 5.9Hz), 5.62 (2H, s), 7.24 (1H, dd, J =  $^{-}$ 

7H-NMR (CDC1<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.58 (3H, s), 4.58 (2H, d, J = 5.9Hz), 5.62 (2H, s), 7.24 (1H, dd, J = 7.3 and 5.0Hz), 7.28 – 7.33 (3H, m), 7.64 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.73 (1H, dd, J = 7.7 and 1.6Hz), 7.81 (1H, dd, J = 8.4 and 1.3Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.2Hz), 8.13 (1H, s), 8.49 (1H, d,

J = 4.2Hz), 9.04 (1H, t, J = 5.9Hz), 9.58 (1H, s). IR(KBr): 1642 cm<sup>-1</sup>. mp: 216.0 – 217.0 °C.

< Example 183; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2,4-difluorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (245) >

N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-(2,4-difluorobenzylamino)benzamide (0.370g) was added to a mixture solvent of 10% hydrochloric acid (3.3g), methanol (6ml), and water (4ml). Furthermore, 35% hydrochloric acid (0.5g) was added and the solution was stirred for three hours at 60°C. After 20% potassium hydrogenearbonate aqueous solution was added to turn the reaction solution into a basic, its acidity was adjusted to pH  $5 \sim 6$  with 10% hydrochloric acid. Precipitated crystals were separated through filtration, dried and thus, 0.182 g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2,4-difluorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (245) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (245)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.53 (3H, s), 5.56 (2H, s), 6.95 – 7.01 (1H, m), 7.04 (1H, dt, J = 8.7 and 1.4 Hz), 7.32 (1H, dt, J = 10.7 and 2.1Hz), 7.59 – 7.66 (3H, m), 7.68 – 7.74 (2H, m), 8.00 (2H, d, J = 8.1Hz), 8.13 (1H, s), 12.43 (1H, s). IR(KBr):  $1686 \text{ cm}^{-1}$ .

mp: 234.5 - 235.5 °C (accompanied by decomposition).

< Example 184; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-phenylbenzimidazole (246) >

Triethylamine (0.115g) and benzoyl chloride (0.200g) were added to an N,N-dimethylformamide (5ml) solution of N-benzenesulfonyl-4-amino-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)benzamide (0.500g). After stirring the solution for 15 hours at room temperature, a potassium hydrogenearbonate aqueous solution was added to halt the reaction. Under reduced pressure, the solvent was removed. Residuum was dissolved in a mixture of water and methanol, and its acidity was adjusted to pH 5 ~ 6 with 10% hydrochloric acid. Precipitated crystals were collected, dried and preliminarily purified N-benzenesulfonyl-4-benzoylamino-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)benzamide (0.393g) was obtained. This was altered to 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-phenylbenzimidazole (246) (0.270g) through the method of Example 183.

[Physical Characteristics of the Compound (246)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 5.70 (2H, s), 7.07 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.32 – 7.37 (1H, m), 7.43 (2H, t, J = 5.7Hz), 7.53 – 7.58 (2H, m), 7.58 – 7.65 (7H, m), 7.68 – 7.72 (1H, m), 7.77 (2H, dd, J = 7.5 and 1.5Hz), 7.81 – 7.83 (2H, m), 7.98 – 8.02 (2H, m), 8.22 (1H, s), 12.47 (1H, s). IR(KBr): 1690 cm<sup>-1</sup>.

mp: 138.5 - 139.5 °C.

< Example 185; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole (247) >

By using the method of Example 183, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole (247) (0.237g) was obtained from N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-(2-nitrobenzylamino)benzamide (0.79g).

[Physical Characteristics of the Compound (247)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.48 (3H, s), 5.01 (2H, s), 5.93 (2H, s), 6.28 – 6.30 (1H, m), 7.55 – 7.62 (4H, m), 7.64 – 7.74 (3H, m), 7.97 (2H, d, J = 8.0Hz), 8.10 (1H, s), 8.22 – 8.28 (1H, m), 12.39 (1H, s).

IR(KBr): 1686 cm<sup>-1</sup>.

mp: 269.5 – 272.5 °C (accompanied by decomposition).

< Example 186; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-benzylbenzimidazole (248) >

By using the method of Example 183, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-benzylbenzimidazole (248) (0.222g) was obtained from N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-benzylaminobenzamide (0.38g).

[Physical Characteristics of the Compound (248)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.54 (3H, s), 5.55 (2H, s), 7.12 (2H, d, J = 7.9Hz), 7.28 (1H, t, J = 7.3Hz), 7.34 (2H, t, J = 7.0Hz), 7.61 – 7.66 (3H, m), 7.69 – 7.76 (2H, m), 8.00 (2H, d, J = 7.9Hz), 8.18 (1H, s), 12.43 (1H, s).

IR(KBr): 1695 cm<sup>-1</sup>.

mp: 260.0 - 262.0 °C (accompanied by decomposition).

< Examples 187 and 188; Syntheses of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)benzimidazole (249) and 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)benzimidazole Potassium Salt (250) >

By using the method of Example 183, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)benzimidazole (249) (0.255g) was obtained in a crystal form from N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-(4-nitrobenzylamino)benzamide (0.505g). Furthermore, the filtrate was concentrated and thus, crystals of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)benzimidazole potassium salt (250) (0.136g) were obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (249)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.50 (3H, s), 5.70 (2H, s), 7.30 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.52 (2H, t, J = 7.6Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.76 (1H, dd, J = 8.4 and 1.4Hz), 7.92 (2H, d, J = 7.3Hz), 8.05 (1H, s), 8.20 (2H, d, J = 8.7Hz), 12.43 (1H, s).

IR(KBr): 1686 cm<sup>-1</sup>.

mp: 164.5 - 167.0 °C.

[Physical Characteristics of the Compound (250)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.51 (3H, s), 5.68 (2H, s), 7.28 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.32 – 7.41

(3H, m), 7.46 (1H, d, J = S.4Hz), 7.78 – 7.86 (3H, m), 7.91 (1H, s), 8.20 (2H, d, J = S.5Hz). IR(KBr): 1594 cm<sup>-1</sup>.

mp: 326.0 - 328.0 °C (accompanied by decomposition).

< Example 189; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(4-benzyloxybenzyl)-2-methylbenzimidazole (251) >

A mixture of N-benzenesulfonyl-3-amino-4-acetylaminobenzamide potassium salt (0.500g), 4-benzyloxybenzyl bromide (0.470g), 20% potassium hydrogencarbonate aqueous solution (0.925g) and N,N-dimethylformamide (3ml) was stirred for one hour at 90°C. The reaction solution was concentrated and purified through silica gel column chromatography (eluate: ethyl acetate/methanol = 9/1) to obtain preliminarily purified N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-(4-benzyloxybenzylamino) benzamide. This material underwent cyclization and thus, 0.160g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(4-benzyloxybenzyl)-2-methylbenzimidazole (251) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (251)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.54 (3H, s), 5.05 (2H, s), 5.44 (2H, s). 7.09 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.32 (2H, d, J = 7.0Hz), 7.29 – 7.44 (5H, m), 7.58 – 7.67 (3H, m), 7.68 – 7.75 (2H, m), 7.79 – 8.02 (2H, m), 8.18 (1H, s), 12.46 (1H, s).

IR(KBr): 1685 cm<sup>-1</sup>.

mp: 111.0 - 114.0 °C.

< Example 190; Synthesis of 2-Methyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (252) >

5% palladium/carbon (0.10g) was added to a mixture of preliminarily purified N-(pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-nitrobenzamide (1.00g), acetic acid (8ml), and ethanol (12ml), and then solution was stirred for seven hours at 80°C under a nitrogen environment. The solids were separated through filtration and the filtrate was then concentrated. Ethyl acetate was added to the residuum and crystals were formed. The crystals were separated through filtration, then dried and thus, 2-methyl-5-[(2-

pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (252) (0.57g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (252)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.52 (3H, s), 4.59 (2H, d, J = 5.9Hz), 7.26 (1H, dd, J = 7.1 and 5.1Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.72 – 7.78 (2H, m), 8.08(1H, s), 8.51 (1H, d, J = 4.8Hz), 9.04 (1H, t, J = 5.8Hz), 12.44 (1H, s).

IR(KBr): 1641 cm<sup>-1</sup>.

mp: 212.0 - 215.0 °C.

< Examples 191 and 192; Syntheses of 1-Benzenesulfonyl-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (253) and 1-Benzenesulfonyl-2-methyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (254) >

Dichloromethane (10ml) and triethylamine )0.760g) were added to 1-methyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (1.00g). Furthermore, benzenesulfonyl chloride (0.994g) was dripped into the solution. After stirring for three hours, the reaction solution was washed with water three times, and once more washed with a sodium hydrogenearbonate aqueous solution. An organic layer was concentrated under reduced pressure, purified through silica gel column chromatography (eluate: ethyl acetate/ethanol = 9/1) and thus, 1.38g of a mixture of 1-benzenesulfonyl-2-methyl-6-[(2-

pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole and 1-benzenesulfonyl-2-methyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole was obtained. Further, this mixture was purified through medium pressure silica gel column chromatography (eluate: ethyl acetate/methanol = 100/3) and thus, 0.550g of oily 1-benzenesulfonyl-2-Methyl-6-[(2-

pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (253) and 0.540g of oily 1-benzenesulfonyl-2-Methyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (254) were obtained. The oily materials were dissolved using methylene chloride (1.5ml), and then crystallized by adding diethylether.

[Physical Characteristics of the Compound (253)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.84 (3H, s), 4.81 (2H, d, J = 4.8Hz), 7.24 (1H, dd, J = 5.1 and 7.3Hz), 7.37 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.53 (2H, dd, J = 7.9 and 7.5Hz), 7.63 – 7.74 (2H, m), 7.85 (1H, dd, J = 8.4 and 1.2Hz), 7.97 (2H, dd, J = 9.6 and 1.1Hz), 8.58 – 8.61 (2H, m). IR(KBr): 1636 cm<sup>-1</sup>.

mp: 163.4 - 164.3 °C.

[Physical Characteristics of the Compound (254)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.83 (3H, s), 4.78 (2H, d, J = 4.7Hz), 7.23 (1H, dd, J = 4.9 and 8.6Hz), 7.34 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.53 (2H, dd, J = 7.5 and 8.4Hz), 7.64 – 7.75 (3H, m), 7.91 – 7.96 (3H, m), 8.10 (1H, d, J = 9.1Hz), 8.14 (1H, d, J = 1.3Hz), 8.56 (1H, dd, J = 4.9 and 1.0Hz). IR(KBr): 1657 cm<sup>-1</sup>.

mp: 88.3 - 91.3 °C.

< Examples 193 and 194; Syntheses of 2-Methyl-1-(4-nitrobenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (255) and 2-Methyl-1-(4-nitrobenzyl)-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (256) >

N,N-dimethylformamide (10ml), 4-nitrobenzyl bromide (3.24g), and sodium hydrogencarbonate (2.52g) were added to 2-methyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (3.56g), and the solution was heated for two hours at 80°C. Chloroform and water were added to the reaction solution and layers were separated. After the organic layer was concentrated under reduced pressure, it was purified through silica gel column chromatography (eluate: ethyl acetate/methanol = 4/1), and a mixture of 2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole and 2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole was obtained. Further, the position isomers in this mixture were separated through medium pressure silica

gel column chromatography (eluate: ethyl acetate/methanol = 85/15). Each was recrystallized in a mixed solvent of chloroform and diethylether, and thus, 1.37g of 2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (255) and 1.19g of 2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (256) were obtained. [Physical Characteristics of the Compound (255)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.59 (3H, s), 4.77 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.48 (2H, s), 7.09 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.22 (1H, dd, J = 7.2 and 4.9Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.66 – 7.70 (2H, m), 7.73 (1H, dd, J = 8.4 and 1.5Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.91 (1H, d, J = 1.2Hz), 8.15 – 8.19 (2H, m), 8.56 (1H, d, J = 4.6Hz).

IR(KBr): 1652 cm<sup>-1</sup>.

mp: 116.1 – 119.1 °C.

[Physical Characteristics of the Compound (256)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.59 (3H, s), 4.79 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.46 (2H, s), 7.17 – 7.24 (4H, m), 7.35 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.69 (2H, dt, J = 7.6 and 1.7Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.19 (2H, d, J = 8.6Hz), 8.26 (1H, d, J = 1.3Hz), 8.57 (1H, d, J = 4.8Hz).

IR(KBr): 1634 cm<sup>-1</sup>.

mp: 203.7 - 206.3 °C.

< Examples 195 and 196; Syntheses of 2-Methyl-1-(2-phenylethyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (257) and 2-Methyl-1-(2-phenylethyl)-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (258) >

By using the method of Examples 193 and 194, 2-methyl-1-(2-phenylethyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (257) (0.30g) and 2-methyl-1-(2-phenylethyl)-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (258) (0.23g) were obtained from 2-methyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (2.00g) and phenethyl iodide (15.0g).

[Physical Characteristics of the Compound (257)]

 $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.17 (3H, s), 3.10 (2H, t, J = 6.8Hz), 4.35 (2H, t, J = 6.8Hz), 4.82 (2H, d, J = 4.8Hz), 6.92 – 6.97 (2H, m), 7.21 – 7.28 (4H, m), 7.38 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.78 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.78 (1H, br t), 7.68 – 7.73 (3H, m), 7.98 (1H, d, J = 0.9Hz), 8.60 (1H, dd, J = 1.0 and 4.9Hz).

IR(neat): 1633 cm<sup>-1</sup>.

Liquid.

[Physical Characteristics of the Compound (258)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.19 (3H, s), 3.08 (2H, t, J = 6.8Hz), 4.35 (2H, t, J = 6.8Hz), 4.81 (2H, d, J = 4.8Hz), 6.91 – 6.96 (2H, m), 7.19 – 7.26 (4H, m), 7.31 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.36 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.64 – 7.73 (2H, m), 7.85 (1H, dd, J = 1.7 and 8.4Hz), 8.19 (1H, d, J = 1.3Hz), 8.58 (1H, d, J = 4.0Hz).

IR(neat): 1643 cm<sup>-1</sup>.

Liquid.

< Examples 197 and 198; Syntheses of 1-(2,4-Difluorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (259) and 1-(2,4-Difluorobenzyl)-2-methyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (260) >

By using the method of Examples 193 and 194, 1-(2,4-difluorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (259) (0.25g) and 1-(2,4-difluorobenzyl)-2-methyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (260) (0.25g) were obtained from 2-methyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (1.00g) and 2,4-difluorobenzyl bromide (1.0g).

[Physical Characteristics of the Compound (259)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.62 (3H, s), 4.78 (2H, d, J = 4.7Hz), 5.38 (2H, s), 6.73 – 6.79 (2H, m), 6.88 (1H, t, J = 10.0Hz), 7.24 (1H, dd, J = 7.3 and 5.1Hz), 7.35(1H, d, J = 7.8Hz), 7.67 – 7.76 (4H, m), 7.97 (1H, s), 8.58 (1H, d, J = 4.4Hz).

IR(KBr): 1642 cm<sup>-1</sup>.

mp: 98.0 - 104.0 °C.

[Physical Characteristics of the Compound (260)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.62 (3H, s), 4.79 (2H, d, J = 4.7Hz), 5.35 (2H, s), 6.72 – 6.81 (2H, m), 6.89 (1H, t, J = 9.8Hz), 7.22 (1H, t, J = 6.2Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.34 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.63-7.71 (2H, m), 7.83 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.97 (1H, s), 8.57 (1H, d, J = 4.7Hz). IR(KBr):  $1647 \text{ cm}^{-1}$ .

mp: 143.5 – 144.0 °C.

< Examples 199 and 200; Syntheses of 1-(4-Aminobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (261) and 1-(4-Aminobenzyl)-2-methyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (262) >

Methanol (30ml) and 5% palladium/carbon (0.20g) were added to a mixture (2.32g) of 2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole and 2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)- 5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, and the solution was stirred at room temperature under a nitrogen environment until the raw materials dissolved. Solid materials were separated through filtration. The filtrate was concentrated and a residuum was obtained. The residuum was purified through medium pressure silica gel column chromatography (eluate: ethyl acetate/methanol = 85/15), and 1-(4-aminobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole and 1-(4-aminobenzyl)-2-methyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole were separated. These materials were crystallized in mixed solvents of chloroform and diethylether. The crystals were separated through filtration, dried and thus, 1-(4-aminobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (261) (0.354g) and 1-(4-aminobenzyl)-2-methyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (261) (0.354g) and 1-(4-aminobenzyl)-2-methyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (261) (0.354g) were obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (261)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3.00 (3H, s), 4.98 (2H, s), 5.88 (2H, s), 7.55 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.69

(2H, d, J = 8.6Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.96 (1H, dt, J = 7.1 and 0.6Hz), 8.12 (1H, J = 8.6Hz)

8.0Hz), 8.18 (1H, dd, J = 8.5 and 1.4Hz), 8.55 (1H, dt, J = 8.0 and 1.7Hz), 8.62 (1H, d, J = 1.1Hz), 8.77 (1H, dd, J = 5.9 and 1.1Hz).

IR(KBr): 1643 cm<sup>-1</sup>.

mp: 180.0 - 181.0 °C.

[Physical Characteristics of the Compound (262)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 3.00 (3H, s), 5.01 (2H, s), 5.83 (2H, s), 7.47 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.78 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.97 (1H, dt, J = 7.2 and 0.7Hz), 8.13 (1H, J = 8.1Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.9Hz), 8.51 (1H, s), 8.55 (1H, dt, J = 7.9 and 1.6Hz), 8.77 (1H, d, J = 5.8Hz).

IR(KBr): 1639, 1612 cm<sup>-1</sup>.

mp: 168.0 - 171.0 °C.

< Example 201; Synthesis of 1-[4-(Benzenesulfonylamino)benzyl]-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (263) >

Triethylamine (0.185g) and benzenesulfonyl chloride (0.210g) were added to a chloroform (10ml) solution of 1-(4-aminobenzyl)-2-methyl-6-[(2-

pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (0.340g), and the solution was stirred for eight hours at room temperature. Water was added and the reaction was halted. A chloroform extraction was performed. An organic layer was washed with water (three times), and dried. After concentration, the residuum was purified through silica gel column chromatography (eluate: ethyl acetate/methanol =  $100/0\sim4/1$ ), and thus, 0.300g of 1-[4-

(benzenesulfonylamino)benzyl]-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (263) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (263)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.53 (3H, s), 4.78 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.28 (2H, s), 6.90 (2H, t, J = 8.6Hz), 6.99 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.11 (1H, s), 7.23 (1H, dd, J = 5.5 and 7.2Hz), 7.34 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.40 (2H, t, J = 8.1Hz), 7.50 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.66 – 7.74 (6H, m), 7.92 (1H, s), 8.56 (1H, d, J = 4.8Hz).

IR(KBr): 1642 cm<sup>-1</sup>.

mp: 204.4 - 206.5°C.

< Example 202; Synthesis of 6-Benzenesulfonylaminomethyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (264) >

60% sodium hydride (0.127g) was added to an N,N-dimethylformamide (5ml) solution of benzenesulfoamide (0.667g) at room temperature, and the solution was stirred for one hour. Furthermore, 1-(2-chlorobenzyl)-6-chloromethyl-2-methylbenzimidazole hydrochloride (0.648g) was added, and the solution was stirred for 18 hours at room temperature. Water was added to the solution and the reaction was halted. The solvent was removed under reduced pressure. Water and ethyl acetate were added to the residuum and extraction was performed. An organic layer was concentrated and purification was

performed through silica gel column chromatography (eluate: ethyl acetate), and thus, 0.240g of 6-benzenesulfonylaminomethyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (264) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (264)]

 $^{1}$ H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.42 (3H, s), 4.02 (2H, m), 4.02 (2H, m), 5.44 (2H, s), 6.36 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.18 (1H, s), 7.21 (1H, t), 7.33 (1H. t), 7.59 – 7.43 (5H, m), 7.73 (2H, d, J = 7.5Hz), 8.08 (1H, s).

IR(KBr): 1522 cm<sup>-1</sup>.

mp: 164.5 – 167.0°C.

< Example 203; Synthesis of 1-(Biphenyl-4-ylmethyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)aminomethyl]benzimidazole (265) >

To an N,N-dimethylformamide (3ml) solution of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-chloromethyl-2-methylbenzimidazole (0.597g) and potassium carbonate (0.350g), 2-aminomethylpyridine (0.372g) was added and the solution was stirred for two hours at 60°C. Water and ethyl acetate were added and extraction was performed. An organic layer was washed with water (twice). The solvent was removed under reduced pressure and a residuum was obtained. The residuum was purified through silica gel column chromatography (eluate: chloroform/methanol = 9/1). Recrystallization was performed in a mixture solvent of ethyl acetate and hexane and thus, 0.300g of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)aminomethyl]benzimidazole (265) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (265)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.57 (3H, s), 3.91 (2H, s), 3.93 (2H, s), 5.35 (2H, s), 7.08 – 7.14 (3H, m), 7.23 (2H, d, J = 7.3Hz), 7.30 – 7.35 (2H, m) 7.41 (2H, t), 7.50 – 7.55 (4H, m), 7.57 (1H, dt, J = 1.8 and 7.6Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.1Hz), 8.53 (1H, d, J = 4.9Hz). IR(KBr): 1618 cm<sup>-1</sup>.

mp: 104.5 – 106.0°C.

< Example 204; Synthesis of N-Benzenesulfonyl-3-[1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-yl]propionamide (266) >

To an ethanol (150ml) solution of N-benzenesulfonyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-acrylamide (0.607g), 5% palladium/carbon (0.500g) was added, and the solution was stirred for 43 hours at room temperature under a hydrogen environment. Solid materials were separated through filtration. The filtrate was concentrated and then dissolved in a mixture solution of 20% potassium hydrogencarbonate aqueous solution and methanol. The solution's acidity was adjusted to pH 5 ~ 6 with 10% hydrochloric acid. Precipitated crystals were separated through filtration and thus, N-benzenesulfonyl-3-[1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-yl]propionamide (266) (0.250g) was obtained. [Physical Characteristics of the Compound (266)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.45 (3H, s), 2.52 (2H, t), 2.78 (2H, t), 5.37 (2H, s), 6.88 (1H, d,

J = 8.4Hz), 7.08 (2H, d, J = 7.4Hz), 7.22 – 7.34 (3H, m) 7.36 (1H, t, J = 8.1Hz), 7.55 (2H, t), 7.67 (1H, t), 7.84 (2H, d, J = 7.6Hz), 12.04 (1H, br s).

IR(KBr): 1715 cm<sup>-1</sup>.

Mass(FAB): m/e 468(M+1)

mp: 229.8 - 233.0°C.

< Example 205; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-[4-(1,2,3-thiadiazole-4-yl)benzyl]benzimidazole (267) >

By using the method of Example 183, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-[4-(1,2,3-thiadiazole-4-yl)benzyl]benzimidazole (267) (0.279g) was obtained from N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-[4-(1,2,3-thadiazole-4-yl)benzylamino]benzimidazole (0.382g).

[Physical Characteristics of the Compound (267)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.56 (3H, s), 5.62 (2H, s), 7.28 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.58 – 7.63 (3H, m), 7.67 (1H, t, J = 7.3Hz), 7.74 (1H, dd, J = 8.5 and 1.2Hz), 7.99 (2H, dd, J = 8.4 and 1.2Hz) 8.10 (2H, d, J = 8.2Hz), 8.19 (1H, s), 9.58 (1H, s), 12.47 (1H, s). IR(KBr): 1617, 1556 cm<sup>-1</sup>.

mp: 258.5 – 260.0°C (accompanied by decomposition).

< Example 206; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-2-methyl-6-(8-quinolinesulfonylcarbamoyl)benzimidazole Sodium Salt (268) >

By using the method of Example 141, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(8-quinolinesulfonylcarbamoyl)benzimidazole sodium salt (268) (0.400g) was obtained from 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.450g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.485g), 8-quinolinesulfonamide (0.625g) and diazabicycloundecene (0.457g).

[Physical Characteristics of the Compound (268)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.42 (3H, s), 5.48 (2H, s), 6.32 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.17 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.30 (1H, t, J = 7.7Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.48 (1H, dd, J = 4.2 and 8.2Hz) 7.53 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.64 (1H, t, J = 7.7Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.88 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 8.1Hz), 8.33 – 8.37 (2H, m), 8.85 (1H, dd).

IR(KBr): 1594 cm<sup>-1</sup>.

Mass(FAB): m/e 513(M+1).

mp: 348 - 352°C (accompanied by decomposition).

< Example 207; Synthesis of 6-(4-t-Butylbenzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole Sodium Salt (269) >

By using the method of Example 141, 6-(4-t-butylbenzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole sodium salt (269) (0.280g) was obtained from 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.450g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.486g), 2-t-benzenesulfonamide (0.640g) and diazabicycloundecene (0.657g).

[Physical Characteristics of the Compound (269)] 

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 1.25 (9H, s), 2.46 (3H, s), 5.51 (2H, s), 6.37 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.18 (1H, t), 7.31 (1H, t), 7.34 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.69 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.78 – 7.82 (2H, m). 

IR(KBr): 1596 cm<sup>-1</sup>. 

Mass(FAB): m/e 518(M+1). 

mp: 359.5 - 362°C.

< Example 208; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole (270) >

By using the method of Production Example 32, preliminarily purified N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-[4-(trifluoromethyl)benzylamino]benzamide (0.30g) was obtained from N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-aminobenzamide (0.50g) and 4-(trifluoromethyl)benzyl bromide (0.418g). This was dissolved in methanol. When it was left undisturbed crystals precipitated. The crystals were separated through filtration, dried and thus, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole (270) (0.160g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (270)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.51 (3H, s), 5.66 (2H, s), 7.28 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.59 – 7.65 (3H, m), 7.67 – 7.75 (4H, m), 7.99 (2H, d, J = 7.5Hz), 8.14 (1H, d, J = 1.0Hz), 12.43 (1H, s).

IR(KBr): 1618, 1550 cm<sup>-1</sup>. mp: 278.5 – 280.0°C.

< Example 209; Synthesis of 2-Benzyl-6-carboxy-1-methylbenzimidazole Hydrochloride (271) >

To an ethanol (4ml) solution of 2-benzyl-6-ethoxycarbonyl-1-methylbenzimidazole (0.340g), 5% sodium hydroxide aqueous solution (2.8g) was added, and the solution was refluxed by heating for 1.5 hours. The solution was made acidic using 1N hydrochloric acid and concentrated under reduced pressure. Ethanol was added to the residuum and organic materials were extracted. The ethanol was removed under reduced pressure and thus, 2-benzyl-6-carboxy-1-methylbenzimidazole hydrochloride (271) (0.300g) was obtained. [Physical Characteristics of the Compound (271)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 4.00 (3H, s), 4.62 (2H, s), 7.33 (1H, m), 7.35 – 7.45 (4H, m), 7.83 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.42 (1H, s), 13.3 (1H, br s).

< Example 210; Synthesis of 5-Benzenesulfonylcarbamoyl-2-methylbenzimidazole (272) > A mixture of N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-aminobenzamide (0.500g), 35% hydrochloric acid (3.9g), methanol (15ml), and water (12ml) was stirred for one hour at 60°C. The solution was neutralized with a potassium hydrogencarbonate aqueous solution.

Precipitated crystals were separated through filtration, dried, and thus, 5-benzenesulfonylcarbamoyl-2-methylbenzimidazole (272) (0.404g) was obtained. [Physical Characteristics of the Compound (272)]  $^{1}$ H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.79 (3H, s), 7.64 – 7.68 (2H, m), 7.72 – 7.76 (1H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.94 (1H, dd, J = 1.6 and 8.7Hz), 8.02 – 8.05 (2H, m), 8.30 (1H, s). IR(KBr): 1701 cm<sup>-1</sup>. mp: 223.0 – 227.5°C.

< Production Example 45; Production of 3-Methoxyacetylamino-4-nitro-ethylbenzoate > By using the method of Production Example 12, 3-methoxyacetylamino-4-nitro-ethylbenzoate (18.7g) was obtained from 3-amino-4-nitro-ethylbenzoate (15.0g) and methoxyacetyl chloride (15.0g).

[Physical Characteristics of Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.42 (3H, t, J = 7.2Hz), 3.58 (3H, s), 4.11 (2H, s), 4.43 (2H, q, J = 7.2Hz), 7.85 (1H, dd, J = 1.6 and 8.7Hz), 8.27 (1H, d, J = 8.7Hz), 9.44 (1H, d, J = 1.6Hz), 11.15 (1H, s).

< Example 211; Synthesis of 1-(Biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methoxymethylbenzimidazole (273) >

By using the method of Production Example 14, preliminarily purified 3-[N-(biphenyl-4-ylmethyl)methoxyacetylamino]-4-nitro-ethylbenzoate (2.02g) was obtained from 3-methoxyacetylamino-4-nitro-ethylbenzoate (2.00g) and 4-biphenylmethyl bromide (2.98g). Subsequently, by using the method of Example 24, preliminarily purified 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methoxymethylbenzimidazole (273) (1.44g) was obtained.

< Example 212; Synthesis of 1-(Biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-methoxymethylbenzimidazole (274) >

By using the method of Example 53, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-methoxymethylbenzimidazole (274) (0.864g) was obtained from the preliminarily purified 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methoxymethylbenzimidazole (1.44g). [Physical Characteristics of the Compound (274)]  $^{1}$ H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 3.35 (3H, s), 4.77 (2H. s), 5.68 (2H, s), 7.25 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.61 – 7.66 (4H, m), 7.74 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.83 (1H, dd, J = 1.6 and 8.5Hz), 8.08 (1H, d, J = 1.2Hz), 12.83 (1H, s).

< Example 213; Synthesis of 1-(Biphenyl-4-ylmethyl)-6-(butanesulfonylcarbamoyl)-2-methoxymethylbenzimidazole (275) >

By using the method of Example 98, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-(butanesulfonylcarbamoyl)-2-methoxymethylbenzimidazole (275) (0.429g) was obtained from 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-methoxymethylbenzimidazole (0.400g), N,N'-

carbonyldiimidazole (0.348g), 1-butanesulfonamide (0.294g) and diazabicycloundecene (0.327g).

[Physical Characteristics of the Compound (275)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.84 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.35 – 1.42 (2H. m), 1.62 – 1.70 (2H, m), 3.33(3H, s), 3.51 (2H, t, J = 7.6Hz), 4.74 (2H, s), 5.65 (2H, s), 7.26 (2H,d, J = 8.3Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.3Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.62 – 7.67 (4H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.84 (1H, dd, J = 1.5 and 8.4Hz), 8.24 (1H, d, J = 1.5Hz), 12.01 (1H, s). IR(KBr): 1684 cm<sup>-1</sup>.

mp: 176.0 – 178.5°C.

< Example 214; Synthesis of 1-(4-Benzyloxybenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methoxymethylbenzimidazole (276) >

By using the method of Production Example 14, preliminarily purified 3-[N-(4-benzyloxybenzyl)methoxyacetylamino]-4-nitro-ethylbenzoate (2.14g) was obtained from 3-methoxyacetylamino-4-nitro-ethylbenzoate (2.00g) and 4-benzyloxybenzyl chloride (3.30g). Subsequently, by using the method of Example 24, preliminarily purified 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methoxymethylbenzimidazole (276) (1.66g) was obtained.

< Example 215; Synthesis of 1-(4-Benzyloxybenzyl)-6-carboxy-2-methoxymethylbenzimidazole (277) >

By using the method of Example 53, 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-carboxy-2-methoxymethylbenzimidazole (277) (2.64g) was obtained from the preliminarily purified 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methoxymethylbenzimidazole (3.75g). [Physical Characteristics of the Compound (277)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 3.34 (3H, s), 4.74 (2H. s), 5.05 (2H, s), 5.53 (2H, s), 6.97 (2H, d,

H-NMR (DMSO-do, 6): 3.34 (3H, s), 4.74 (2H, s), 5.03 (2H, s), 5.33 (2H, s), 6.97 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.31 (1H, t, J = 7.2Hz), 7.41 (2H, d, J = 7.2Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.81 (1H, dd, J = 1.5 and 7.4Hz), 8.04 (1H, d, J = 1.1Hz), 12.81 (1H, s).

< Example 216; Synthesis of 1-(4-Benzyloxybenzyl)-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methoxymethylbenzimidazole (278) >

By using the method of Example 155, 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methoxymethylbenzimidazole (278) (0.321g) was obtained from 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-carboxy-2-methoxymethylbenzimidazole (0.400g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.322g), 1-butanesulfonamide (0.272g) and diazabicycloundecene (0.302g).

[Physical Characteristics of the Compound (278)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.86 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.37 – 1.44 (2H. m), 1.65 – 1.71 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.52 (2H, t, J = 7.6Hz), 4.71 (2H, s), 5.05 (2H, s), 5.51 (2H, s), 6.98 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.31 (1H, t, J = 7.2Hz), 7.37 (2H, t, J = 7.2Hz), 7.41

(2H, d, J = 7.1Hz), 7.74, (1H, d, J = 8.5Hz), 7.82 (1H, dd, J = 1.5 and 8.5Hz), 8.21 (1H, s), 11.98 (1H, s).

IR(KBr): 1685cm<sup>-1</sup>.

mp: 72.0 – 74.0°C.

< Example 217; Synthesis of 1-(2,4-Dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methoxymethylbenzimidazole (279) >

By using the method of Production Example 14, preliminarily purified 3-[N-(2,4-dichlorobenzyl)methoxyacetylamino]-4-nitro-ethylbenzoate was obtained from 3-methoxyacetylamino-4-nitro-ethylbenzoate (2.00g) and 2,4-dichlorobenzyl chloride (2.08g). Subsequently, by using the method of Example 24, preliminarily purified 1-(2,4-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methoxymethylbenzimidazole (279) (3.15g) was obtained.

< Example 218; Synthesis of 6-Carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methoxymethylbenzimidazole (280) >

By using the method of Example 53, 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methoxymethylbenzimidazole (280) (1.46g) was obtained from the preliminarily purified 1-(2,4-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methoxymethylbenzimidazole (3.15g). [Physical Characteristics of the Compound (280)]  $^{1}$ H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 3.23 (3H, s), 4.70 (2H. s), 5.68 (2H, s), 6.54 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.31 (1H, dd, J = 2.2 and 8.5Hz), 7.73 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.86 (1H, dd, J = 1.5 and 8.5Hz), 8.00 (1H, d, J = 1.1Hz), 12.85 (1H, s).

< Example 219; Synthesis of 6-(1-Butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methoxymethylbenzimidazole (281) >

By using the method of Example 98, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methoxymethylbenzimidazole (281) (0.430g) was obtained from 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methoxymethylbenzimidazole (0.400g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.355g), 1-butanesulfonamide (0.300g) and diazabicycloundecene (0.333g).

[Physical Characteristics of the Compound (281)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.85 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.37 – 1.42 (2H. m), 1.63 – 1.69 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.51 (2H, t, J = 7.6Hz), 4.68 (2H, s), 5.65 (2H, s), 6.46 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.31 (1H, dd, J = 2.0 and 8.4Hz), 7.75 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.86 (1H, dd, J = 1.7 and 8.6Hz), 8.14 (1H, d, J = 1.2Hz), 12.00 (1H, s). IR(KBr): 1694cm<sup>-1</sup>.

mp: 168.5 – 170.5°C.

<sup>&</sup>lt; Example 220; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-2-methyl-6-(1-propanesulfonylcarbamoyl)

benzimidazole (282) >

By using the method of Example 98, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(1-propanesulfonylcarbamoyl)benzimidazole (282) (0.459g) was obtained from 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.400g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.431g), 1-propanesulfonamide (0.328g) and diazabicycloundecene (0.404g).

[Physical Characteristics of the Compound (282)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.98 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.67 – 1.75 (2H. m), 2.50 (3H, s), 3.49 (2H, t, J = 7.7Hz), 5.61 (2H, s), 6.45 (1H, d, J = 7.0Hz), 7.24 (1H, dt, J = 0.8 and 7.8Hz), 7.35 (1H, dt, J = 1.4 and 7.4Hz), 7.63 (1H, dd, J = 0.9 and 7.9Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.81 (1H, dd, J = 1.6 and 8.5Hz), 8.12 (1H, d, J = 1.6Hz), 11.90 (1H, s). IR(KBr):  $1676\text{cm}^{-1}$ .

mp: 217.5 – 218.5°C.

< Example 221; Synthesis of 6-Ethanesulfonylcarbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (283) >

By using the method of Example 98, 6-ethanesulfonylcarbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (283) (0.459g) was obtained from 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.400g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.431g), ethanesulfonamide (0.290g) and diazabicycloundecene (0.404g).

[Physical Characteristics of the Compound (283)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 1.23 (3H, t, J = 7.3Hz), 2.50 (3H. s), 3.50 (2H, q, J = 7.3Hz), 5.61 (2H, s), 6.45 (1H, d, J = 6.7Hz), 7.24 (1H, dt, J = 0.9 and 7.5Hz), 7.35 (1H, dt, J = 1.4 and 7.5Hz), 7.58 (1H, dd, J = 1.0 and 8.0Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.81 (1H, dd, J = 1.6 and 8.4Hz), 8.13 (1H, d, J = 1.5Hz), 11.86 (1H, s).

IR(KBr): 1673cm<sup>-1</sup>.

mp: 256.5 – 258.5°C.

< Example 222; Synthesis of 6-(Propanesultam-1-ylcarbonyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (284) >

By using the method of Example 98, 6-(propanesultam-1-ylcarbonyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (284) (0.323g) was obtained from 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.400g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.431g), 1-(3-chloropropane)sulfonamide (0.420g) and diazabicycloundecene (0.404g).

[Physical Characteristics of the Compound (284)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.27 - 2.33 (2H, m), 2.52 (3H. s), 3.52 (2H, t, J = 7.0Hz), 3.87 (2H, t, J = 6.6Hz), 5.59 (2H, s), 6.57 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.23 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.34 (1H, t, J = 6.4Hz), 7.53 - 7.58 (2H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.79 (1H, d, J = 1.1Hz). IR(KBr): 1648cm<sup>-1</sup>.

mp: 165.5 – 166.6°C.

< Example 245; Synthesis of 6-Carboxy-1-[(2'-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (307) >

By using the method of Example 53, 6-carboxy-1-[(2'-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (307) (1.24g) was obtained from 6-ethoxycarbonyl-1-[(2'-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (1.50g). [Physical Characteristics of the Compound (307)]  $^{1}$ H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.59 (3H, s), 5.63 (2H, s), 7.19 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.24 - 7.31 (2H, m), 7.39 (1H, m), 7.46 - 7.53 (3H, m), 7.62 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.80 (1H, dd, J = 1.3 and 8.4Hz), 8.10 (1H, s).

< Example 246; Synthesis of 6-(1-Ethanesulfonylcarbamoyl)-1-[(2'-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (308) >

By using the method of Example 98, 6-(1-ethanesulfonylcarbamoyl)-1-[(2'-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (308) (0.340g) was obtained from 6-carboxy-1-[(2'-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (0.455g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.409g), 1-butanesulfonamide (0.346g) and diazabicycloundecene (0.384g).

[Physical Characteristics of the Compound (308)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.84 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.39 (1H, m), 1.67 (1H, m), 2.57 (3H, s), 3.51 (1H, t), 5.60 (2H, s), 7.21 (2H, d, J = 8.0Hz), 7.24 - 7.30 (2H, m), 7.39 (1H, m), 7.48 (1H, t), 7.52 (2H, d, J = 8.0Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.5Hz), 8.25 (1H.s), 11.93 (1H, br s).

## < Production Example 50; Production of 3-Fluoro-4-methylbiphenyl >

1.6M-n-butyllithiumhexane solution (30ml) was added to tetrahydrofuran (30ml), the tetrahydrofuran was chilled to -78°C under a nitrogen environment beforehand. Subsequent to this addition, a tetrahydrofuran (30ml) solution of 4-bromo-2-fluorotoluene (9.21g) was added. Then, the solution was stirred for one hour at -78°C. A tetrahydrofuran (30ml) solution of zinc chloride (6.64g), which had been heat-dissolved and dehydrated under reduced pressure, was added to the solution at -78°C and the solution was stirred for one hour at room temperature. This solution was added to a tetrahydrofuran (30ml) solution of iodobenezen (6.63g) and tetrakis(triphenylphosphyne)palladium (0) (0.52g) at room temperature, and the solution was stirred for a day and a night. The reaction solution was diluted with ethyl acetate (300ml), 10% hydrochloric acid was added, and extraction was performed. After the organic layer was washed with a saturated saline solution and dried, it was concentrated. The residuum was purified using silica gel column chromatography (eluate: hexane) and thus, oily 3-fluoro-4-methylbiphenyl (6.00g) was obtained.

[Physical Characteristics of Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.31 (3H, d, J = 1.8Hz), 7.20 – 7.28 (3H, m), 7.34 (1H, m), 7.43 (2H,

performed. After the organic layer was washed with a saturated saline solution and dried, it was concentrated. The residuum was purified using silica gel column chromatography (eluate: hexane) and thus, oily 2-fluoro-4'-methylbiphenyl (6.05g) was obtained. [Physical Characteristics of Compound]

1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 8): 2.39 (3H, s), 7.10 – 7.30 (5H, m), 7.39 – 7.49 (3H, m).

< Production Example 48; Production of 2-Fluoro-4'-bromomethylbiphenyl >

A mixture of 2-fluoro-4'-methylbiphenyl (8.70g), N-bromosuccinimide (8.32g), 2,2'-azobisisobutyronitrile (0.10g) and carbon tetrachloride (150ml) was refluxed by heating for five hours. The reaction solution was washed with water. The residuum, which was obtained by concentrating the organic layer, was purified using silica gel column chromatography (eluate: hexane/ethyl acetate = 9/1) and thus, preliminarily purified 2-fluoro-4'-bromomethylbiphenyl was obtained. Furthermore, crystallization using hexane produced 2-fluoro-4'-bromomethylbiphenyl (4.93g).

[Physical Characteristics of Compound]

8.06 (1H, s).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 4.55 (2H, s), 7.13 – 7.23 (2H, m), 7.33 (1H, m), 7.43 (1H, m), 7.47 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.1Hz).

< Production Example 49; Production of 3-[N-[(2'-Fluorobiphenyl-4-yl)methyl] acetylamino]-4-nitro-ethylbenzoate >

By using the method of Production Example 14, 3-[N-[(2'-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]acetylamino]-4-nitro-ethylbenzoate (1.90g) was obtained from 3-acetylamino-4-nitro-ethylbenzoate (1.54g) and 2-fluoro-4'-bromomethylbiphenyl (2.26g). [Physical Characteristics of Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.33 (3H, t, J = 7.1Hz), 1.92 (3H, s), 4.36 (2H, m), 4.44 (1H, d, J = 4.4Hz), 5.32 (1H, d, J = 4.4Hz), 7.13 (1H, m), 7.18 – 7.22 (3H, m), 7.31 (1H, m), 7.40 (1H, dt, J = 1.6 and 7.7Hz), 7.44 (2H, d), 7.67 (1H, d, J = 1.6Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.15 (1H, dd, J = 1.8 and 8.4Hz).

< Example 244; Synthesis of 6-Ethoxycarbonyl-1-[(2'-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (306) >

By using the method of Example 24, 6-ethoxycarbonyl-1-[(2'-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (306) (1.53g) was obtained from 3-[N-[(2'-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]acetylamino]-4-nitro-ethylbenzoate (1.90g). [Physical Characteristics of the Compound (306)]  $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.40 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.62 (3H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.43 (2H, s), 7.10 – 7.17 (3H, m), 7.19 (1H, dt, J = 1.0 and 7.5Hz), 7.31 (1H, m), 7.38 (1H, dt, J = 1.8 and 7.8Hz), 7.50 (2H, dd), 7.74 (1H, d, J = 8.5Hz), 8.00 (1H, dd, J = 1.4 and 8.4Hz),  $^{-}$ 

| gates (in the contract of the  |   |  |
|--|---|--|
|  |   |  |
|  |   |  |
|  |   |  |
|  |   |  |
| また。<br>高麗の<br>(本名)<br>(本名)<br>(本名)   |   |  |
|  |   |  |
|  |   |  |
|  |   |  |
|  |   |  |
| to a second seco |   |  |
|  |   |  |
|  |   |  |
|  |   |  |
| 音  |   |  |
|  | to the second s | tion of the second seco |

Production Example 51; Production of 4-Bromomethyl-3-fluorobiphenyl >

A mixture of 3-fluoro-4-methylbiphenyl (6.00g), N-bromosuccinimide (5.73g), 2,2'-azobisisobutyronitrile (0.075g) and carbon tetrachloride (120ml) was refluxed by heating for five hours. The reaction solution was washed with water. The residuum, which was obtained by concentrating the organic layer, was purified using silica gel column chromatography (eluate: hexane/ethyl acetate = 9/1) and thus, oily 4-bromomethyl-3-fluorobiphenyl (8.30g) was obtained.

[Physical Characteristics of Compound]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 4.57 (2H, s), 7.30 (1H, d, J = 11.0Hz), 7.34 - 7.40 (2H, m), 7.45 (3H, m), 7.56 (2H, d).

< Production Example 52; Production of 3-[N-[(3-Fluorobiphenyl-4-yl)methyl]acetylamino]-4-nitro-ethylbenzoate >

By using the method of Production Example 14, 2.68g of a preliminarily purified material of 3-[N-[(3-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]acetylamino]-4-nitro-ethylbenzoate was obtained from 3-acetylamino-4-nitro-ethylbenzoate (1.54g) and 3-fluoro-4-bromomethylbiphenyl (2.26g).

< Example 247; Synthesis of 6-Ethoxycarbonyl-1-[(3-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (309) >

By using the method of Example 24, 6-ethoxycarbonyl-1-[(3-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (309) (1.34g) was obtained from the preliminarily purified material (2.68g) of 3-[N-[(3-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]acetylamino]-4-nitroethylbenzoate.

[Physical Characteristics of the Compound (309)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.40 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.65 (3H, s), 4.39 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.46 (2H, s), 6.79 (1H, t, J = 8.0Hz), 7.25 (1H, m), 7.34 – 7.40 (2H, m), 7.41 – 7.47 (2H, m), 7.50 – 7.54 (2H, m), 7.74 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.99 (1H, dd, J = 1.5 and 8.4Hz), 8.07 (1H, d, J = 1.3Hz).

< Example 248; Synthesis of 6-Carboxy-1-[(3-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (310) >

By using the method of Example 53, 6-carboxy-1-[(3-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (310) (1.15g) was obtained from 6-ethoxycarbonyl-1-[(3-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (1.34g).

[Physical Characteristics of the Compound (310)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.59 (3H, s), 5.64 (2H, s), 7.03 (1H, t, J = 8.0Hz), 7.37 (1H, t, J = 7.3Hz), 7.42 – 7.48 (3H, m), 7.56 – 7.68 (4H, m), 7.79 (1H, dd, J = 1.4 and 8.4Hz), 8.11

< Example 249; Synthesis of 6-(1-Butanesulfonylcarbamoyl)-1-[(3-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (311) >

By using the method of Example 98, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-[(3-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (311) (0.236g) was obtained from 6-carboxy-1-[(3-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (0.390g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.351g), 1-butanesulfonamide (0.297g) and diazabicycloundecene (0.329g).

[Physical Characteristics of the Compound (311)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.84 (3H, t), 1.38 (2H, m), 1.65 (2H, m), 2.57 (3H, s), 3.48 (2H, m), 5.63 (2H, s), 6.93 (1H, t, J = 8.1Hz), 7.37 (1H, m), 7.42 – 7.47 (3H, m), 7.60 (1H, dd, J = 1.7 and 11.8Hz), 7.62 – 7.68 (3H, m), 7.80 (1H, dd, J = 1.5 and 8.4Hz), 8.21 (1H, d, J = 1.3Hz), 11.90 (1H, br s).

IR(Nujol): 1681cm<sup>-1</sup>.

mp: 227 - 230°C.

< Example 250; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-6-[(2-methoxyethane)sulfonylcarbamoyl]-2-methylbenzimidazole (312) >

By using the method of Example 98, 1-(2-chlorobenzyl)-6-[(2-methoxyethane)sulfonylcarbamoyl]-2-methylbenzimidazole (312) (0.149g) was obtained from 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-ethylbenzimidazole (0.300g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.272g), (2-ethoxyethane)sulfonamide (0.258g) and diazabicycloundecene (0.256g).

[Physical Characteristics of the Compound (312)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.87 (3H, t, J = 6.9Hz), 1.30 (3H, t, J = 8.0Hz), 2.89 (2H, q, J = 7.6Hz), 3.25 – 3.35 (2H, m), 3.63 – 3.74 (2H, m), 5.59 (2H, s), 7.17 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.0Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.6Hz), 7.58 – 7.68 (5H, m), 7.82 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.23 (1H, s), 11.88 (1H, s).

IR(Nujol): 1681cm<sup>-1</sup>.

mp: 78 - 81°C.

< Example 251; Synthesis of 1-(2,4-Dichlorobenzyl)-2-methyl-6-(1-pentanesulfonylcarbamoyl)benzimidazole (313) >

By using the method of Example 98, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methyl-6-(1-pentanesulfonylcarbamoyl)benzimidazole (313) (0.196g) was obtained from 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.300g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.323g), 1-pentanesulfonamide (0.301g) and diazabicycloundecene (0.303g).

[Physical Characteristics of the Compound (313)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.81 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.22 – 1.30 (2H, m), 1.32 – 1.39 (2H, m),

1.64 - 1.71 (2H, m), 2.50 (3H, s), 3.50 (2H, t, J = 7.8Hz), 5.59 (2H, s), 6.45 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.33 (1H, dd, J = 2.2 and 8.5Hz), 7.69 (1H, t, J = 8.5Hz), 7.76 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.80 (1H, dd, J = 1.6 and 8.5Hz), 8.10 (1H, s), 11.89 (1H, s). IR(Nujol): 1682cm<sup>-1</sup>. mp: 213.2 - 214.6°C.

< Example 252; Synthesis of 1-(Biphenyl-4-ylmethyl)-2-ethyl-6-[1-[3-(methylthio)propane] sulfonylcarbamoyl]benzimidazole (314) >

By using the method of Example 98, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-ethyl-6-[1-[3-(methylthio)propane]sulfonylcarbamoyl]benzimidazole (314) (0.178g) was obtained from 6-carboxy-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-ethylbenzimidazole (0.300g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.272g), 1-[(3-methylthio)propane]sulfonamide (0.285g) and diazabicycloundecene (0.256g).

[Physical Characteristics of the Compound (314)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 1.30 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.91 – 1.99 (2H, m), 1.97 (3H, s), 2.58 (2H, t, J = 7.2Hz), 2.90 (2H, q, J = 7.6Hz), 3.55 – 3.61 (2H, m), 5.60 (2H, s), 7.18 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.3Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.60 – 7.66 (4H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.82 (1H, dd, J = 1.8 and 8.5Hz), 8.24 (1H, s), 11.98 (1H, s).

IR(Nujol): 1671cm<sup>-1</sup>.

mp: 89.9 - 91.2°C.

< Example 253; Synthesis of 1-(4-Biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(1-pentanesulfonylcarbamoyl) benzimidazole (315) >

By using the method of Example 98, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(1-pentanesulfonylcarbamoyl)benzimidazole (315) (0.258g) was obtained from 6-carboxy-1-(4-biphenylmethyl)-2-ethylbenzimidazole (0.300g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.272g), 1-pentanesulfonamide (0.254g) and diazabicycloundecene (0.256g).

[Physical Characteristics of the Compound (315)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.87 (3H, t, J = 7.2Hz), 1.22 – 1.39 (4H, m), 1.30 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.66 – 1.73 (2H, m), 2.90 (2H, q, J = 7.4Hz), 3.51 (2H, t, J = 7.7Hz), 5.60 (2H, s), 7.18 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.6Hz), 7.60 – 7.67 (4H, m), 7.71 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.81 (1H, dd, J = 1.6 and 8.4Hz), 8.27 (1H, d, J = 1.1Hz), 11.92 (1H, s).

IR(Nujol): 1682cm<sup>-1</sup>. mp: 175.3 – 178.4°C.

< Example 254; Synthesis of 6-(1-Butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-ethylbenzimidazole (316) >

By using the method of Example 98, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-ethylbenzimidazole (316) (0.253g) was obtained from 6-carboxy-1-(2,4-

dichlorobenzyl)-2-ethylbenzimidazole (0.300g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.258g), 1-butanesulfonamide (0.217g) and diazabicycloundecene (0.262g). [Physical Characteristics of the Compound (316)]  $^{1}$ H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.85 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.35 – 1.43 (2H, m), 1.63 – 1.70 (2H, m), 2.81 (2H, q, J = 7.4Hz), 3.51 (2H, t, J = 7.7Hz), 5.59 (2H, s), 6.41 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.32 (1H, dd, J = 2.0 and 8.4Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.76 (1H, d, J

IR(Nujol): 1694cm<sup>-1</sup>. mp: 175.7 – 176.9°C.

< Example 255; Synthesis of 1-(4-Biphenylmethyl)-2-ethyl-6-[1-(3-methyl) butanesulfonylcarbamoyl]benzimidazole (317) >

= 2.0Hz), 7.81 (1H, dd, J = 1.5 and 8.5Hz), 8.12 (1H, d, J = 1.6Hz), 11.87 (1H, s).

By using the method of Example 98, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-[1-(3-methyl)butanesulfonylcarbamoyl]benzimidazole (317) (0.273g) was obtained from 1-(4-biphenylmethyl)-6-carboxy-2-ethylbenzimidazole (0.300g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.272g), 1-(3-methyl)butanesulfonamide (0.254g) and diazabicycloundecene (0.256g). [Physical Characteristics of the Compound (317)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.85 (6H, d, J = 6.5Hz), 1.30 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.55 – 1.62 (2H, m), 1.63 – 1.70 (1H, m), 2.90 (2H, q, J = 7.4Hz), 3.52 (2H, t, J = 7.9Hz), 5.61 (2H, s), 7.19 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.61 – 7.66 (4H, m), 7.71 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.81 (1H, dd, J = 1.6 and 8.4Hz), 8.27 (1H, s), 11.95 (1H, s). IR(Nujol): 1682cm<sup>-1</sup>.

mp: 102.8 - 104.5°C.

< Example 256; Synthesis of 1-(2,4-Dichlorobenzyl)-5-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (318) >

By using the method of Production Example 14, 4-[N-[(2,4-dichlorobenzyl)acetylamino]-3-nitro-ethylbenzoate was obtained from 4-acetylamino-3-nitro-ethylbenzoate (1.525g) and 2,4-dichlorobenzyl chloride (1.42g). By using the method of Example 24, without purification, this material was altered to 1-(2,4-dichlorobenzyl)-5-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (318) (1.476g).

[Physical Characteristics of the Compound (318)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.42 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.57 (3H, s), 4.41 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.38 (2H, s), 6.35 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.09 (1H, dd, J = 2.0 and 8.4Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.96 (1H, dd, J = 1.5 and 8.5Hz), 8.46 (1H, s).

< Example 257; Synthesis of 5-Carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (319) >

By using the method of Example 53, 5-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (319) (1.195g) was obtained from 1-(2,4-dichlorobenzyl)-5-

ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (1.465g).

[Physical Characteristics of the Compound (319)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.48 (3H, s), 5.56 (2H, s), 6.53 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.32 (1H, dd, J = 2.1 and 8.4Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.73 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.78 (1H, dd, J = 1.5 and 8.4Hz), 8.15 (1H, d, J = 1.3Hz).

< Example 258; Synthesis of 5-(1-Butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (320) >

By using the method of Example 98, 5-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (320) (0.690g) was obtained from 5-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.565g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.504g), 1-butanesulfonamide (0.427g) and diazabicycloundecene (0.473g).

[Physical Characteristics of the Compound (320)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.87 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.41 (2H, m), 1.68 (2H, m), 2.49 (3H, s), 3.52 (2H, m), 5.58 (2H, s), 6.53 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.33 (1H, dd, J = 2.1 and 8.4Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.73 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.78 (1H, dd, J = 1.5 and 8.5Hz), 8.24 (1H, s), 11.97 (1H, br s).

IR(Nujol): 1674cm<sup>-1</sup>.

mp: 135.4 – 139.2°C.

< Example 259; Synthesis of 1-(4-Biphenylmethyl)-5-ethoxycarbonyl-2-ethylbenzimidazole (321) >

By using the method of Production Example 14, 4-[N-[(4-biphenylmethyl)propionylamino]-3-nitro-ethylbenzoate was obtained from 4-propionylamino-3-nitro-ethylbenzoate (1.50g) and 4-bromomethylbiphenyl (1.67g). By using the method of Example 24, without purification, this material was altered to 1-(4-biphenylmethyl)-5-ethoxycarbonyl-2-ethylbenzimidazole (321) (1.23g).

[Physical Characteristics of the Compound (321)]

 $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.40 (3H, t, J = 7.1Hz), 1.45 (3H, t, J = 7.6Hz), 2.90 (2H, q, J = 7.6Hz), 4.39 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.40 (2H, s), 7.09 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.34 (1H, m), 7.42 (2H, t), 7.55 – 7.51 (4H, m), 7.97 (1H, dd, J = 1.5 and 8.4Hz), 8.52 (1H, d, J = 1.2Hz).

Example 260; Synthesis of 1-(4-Biphenylmethyl)-5-carboxy-2-ethylbenzimidazole (322) > By using the method of Example 53, 1-(4-biphenylmethyl)-5-carboxy-2-ethylbenzimidazole (322) (0.870g) was obtained from 1-(4-biphenylmethyl)-5-ethoxycarbonyl-2-ethylbenzimidazole (1.00g) > [Physical Characteristics of the Compound (322)]
Physical Characteristics of the Compound (322)]
1-NMR (DMSO-d6, δ): 1.30 (3H, t, J = 7.4Hz), 2.90 (2H, q, J = 7.4Hz), 5.57 (2H, s),

7.17 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.33 (1H, m), 7.42 (2H, t), 7.63 – 7.57 (5H, m), 7.81 (1H, dd, J =

1.6 and 8.6Hz), 8.18 (1H, d, J = 1.3Hz), 12.67(1H, br s).

< Example 261; Synthesis of 1-(4-Biphenylmethyl)-5-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2ethylbenzimidazole (323) >

By using the method of Example 98, 1-(4-biphenylmethyl)-5-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-ethylbenzimidazole (323) (0.305g) was obtained from 1-(4-biphenylmethyl)-5-carboxy-2-ethylbenzimidazole (0.400g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.364g), 1-butanesulfonamide (0.308g) and diazabicycloundecene (0.342g). [Physical Characteristics of the Compound (323)]  $^{1}$ H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.86 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.30 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.41 (2H, m), 1.68 (2H, m), 2.01 (2H, m), 2.51 (2H, m), 3.01 (

1.68 (2H, m), 2.91 (2H, q, J = 7.4Hz), 3.52 (2H, m), 5.59 (2H, s), 7.16 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.43 (2H, t), 7.59 – 7.65 (5H, m), 7.80 (1H, dd, J = 1.6 and 8.6Hz), 8.24 (1H, d, J = 1.6Hz), 11.97 (1H, br s).

IR(Nujol): 1682cm<sup>-1</sup>.

mp: 142.9 - 144.4°C.

< Example 262; Synthesis of 1-(4-Biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(2-methoxyethanesulfonylcarbamoyl)benzimidazole (324) >

By using the method of Example 98, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(2-methoxyethanesulfonylcarbamoyl)benzimidazole (324) (0.487g) was obtained from benzimidazole (0.513g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.464g), 2-methoxyethanesulfonamide (0.420g) and diazabicycloundecene (0.438g).

[Physical Characteristics of the Compound (324)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 1.30 (3H, t, J = 7.5Hz), 2.90 (2H, 1, J = 7.4Hz), 3.13 (3H, s), 3.70 – 3.77 (4H, m), 5.60 (2H, s), 7.18 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.1Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.60 – 7.67 (4H, m), 7.70 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.80 (1H, dd, J = 7.4 and 1.3Hz), 8.25 (1H, s), 11.97 (1H, s).

IR(Nujol): 1684cm<sup>-1</sup>.

mp: 94.6 – 97.2°C.

< Example 263; Synthesis of 6-Ethoxycarbonyl-2-ethyl-1-[4-(4-fluorobenzyloxy)benzyl] benzimidazole (325) >

A mixture of 4-propionylamino-3-amino-ethylbenzoate (0.534g), potassium carbonate (0.374g), 4-(4-fluorobenzyloxy)benzyl bromide (0.800g), ethyl acetate (5ml) and water (3ml) was stirred for 16 hours at 75°C. The organic layer was concentrated, and ethanol and 36% hydrochloric acid (0.46g) were added to the obtained residuum. The residuum was stirred for two hours as it was refluxed by heating. After neutralizing it by adding potassium carbonate, the solvent was concentrated under reduced pressure. Ethyl acetate and water were added and extraction was performed. The organic layer was concentrated under reduced pressure, purified using silica gel column chromatography

[Physical Characteristics of the Compound (328)]  $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.40 (3H, t, J = 7.1Hz), 1.42 (3H, t, J = 7.5Hz), 2.86 (2H, q, J = 7.5Hz), 4.38 (2H, q, J = 7.1Hz), 4.97 (2H, s), 5.33 (2H, s), 6.87 (2H, m), 6.98 (2H, m), 7.22 (1H, dd, J = 2.0 and 8.3Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.50 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.97 (1H, dd, J = 1.6 and 8.6Hz), 8.02 (1H, d, J = 1.3Hz).

< Example 267; Synthesis of 6-Carboxy-1-[4-(3,4-dichlorobenzyloxy)benzyl]-2-ethylbenzimidazole (329) >

By using the method of Example 53, 6-carboxy-1-[4-(3,4-dichlorobenzyloxy)benzyl]-2-ethylbenzimidazole (329) (1.82g) was obtained from 6-ethoxycarbonyl-2-ethyl-1-[4-(4-fluorobenzyloxy)benzyl]benzimidazole (2.01g). [Physical Characteristics of the Compound (329)]  $^{1}$ H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 1.28 (3H, t), 2.88 (2H, q), 5.05 (2H, s), 5.47 (2H, s), 6.96 (2H, d), 7.04 (2H, d), 7.39 (1H, m), 7.68 – 7.59 (3H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.06 (1H, s).

< Example 268; Synthesis of 6-(1-Butanesulfonylcarbamoyl)-1-[4-(3,4-dichlorobenzyloxy)benzyl]-2-ethylbenzimidazole Ammonium Salt (330) >

By using the method of Example 98, oily 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-[4-(3,4-dichlorobenzyloxy)benzyl]-2-ethylbenzimidazole was obtained from 6-carboxy-1-[4-(3,4-dichlorobenzyloxy)benzyl]-2-ethylbenzimidazole (0.500g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.356g), butanesufonamide (0.301g) and diazabicycloundecene (0.334g). This was dissolved in ethyl acetate, and aqueous ammonia was added. Precipitated solids were separated through filtration, dried, and thus, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-[4-(3,4-dichlorobenzyloxy)benzyl]-2-ethylbenzimidazole ammonium salt (330) (0.51g) was obtained. [Physical Characteristics of the Compound (330)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.82 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.31 (2H, m), 1.54 (2H, m), 2.84 (2H, q, J = 7.4Hz), 3.07 (2H, m), 5.05 (2H, s), 5.41 (2H, s), 6.95 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.00 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.68 (1H, s), 7.81 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.97 (1H, s). IR(Nujol): 1540cm<sup>-1</sup>. mp: 99.5 – 101.5°C.

mp. 99.3 – 101.5 C.

< Example 269; Synthesis of 1-(4-Biphenylmethyl)-6-(n-butylcarbamoyl)-2-ethylbenzimidazole (331) >

By using the method of Example 15, 1-(4-biphenylmethyl)-6-(n-butylcarbamoyl)-2-ethylbenzimidazole (331) (0.295g) was obtained from 1-(4-biphenylmethyl)-6-chlorocarbonyl-2-ethylbenzimidazole hydrochloride (0.400g), n-butylamine (0.233g) and triethylamine (0.215g).

[Physical Characteristics of the Compound (331)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.95 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.37 – 1.48 (2H, m), 1.45 (3H, t, J =

(eluate: hexane/ethyl acetate = 1/1), and thus, 6-ethoxycarbonyl-2-ethyl-1-[4-(4-fluorobenzyloxy)benzyl]benzimidazole (325) (0.228g) was obtained. [Physical Characteristics of the Compound (325)] 

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.40 (3H, t, J = 7.1Hz), 1.42 (3H, t, J = 7.5Hz), 2.86 (2H, q, J = 7.5Hz), 4.38 (2H, q, J = 7.1Hz), 4.97 (2H, s), 5.32 (2H, s), 6.88 (2H, q, J = 8.7Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.05 (2H, t, J = 8.7Hz), 7.37 (2H, m), 7.76 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.98 (1H, dd, J = 1.5 and 8.5Hz), 8.02 (1H, s).

< Example 264; Synthesis of 6-Carboxy-2-ethyl-1-[4-(4-fluorobenzyloxy)benzyl] benzimidazole (326) >

By using the method of Example 53, 6-carboxy-2-ethyl-1-[4-(4-fluorobenzyloxy)benzyl]benzimidazole (326) (0.175g) was obtained from 6-ethoxycarbonyl-2-ethyl-1-[4-(4-fluorobenzyloxy)benzyl]benzimidazole (0.225g). [Physical Characteristics of the Compound (326)]  $^{1}$ H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 1.28 (3H, t, J = 7.4Hz), 2.89 (2H, q, J = 7.4Hz), 5.01 (2H, s), 5.47 (2H, s), 6.95 (2H, d), 7.03 (2H, d), 7.18 (2H, t), 7.45 (2H, m), 7.62 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.05 (1H, s).

< Example 265; Synthesis of 6-(1-Butanesulfonylcarbamoyl)-2-ethyl-1-[4-(4-fluorobenzyloxy)benzyl]benzimidazole Ammonium Salt (327) >

By using the method of Example 98, oily 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-ethyl-1-[4-(4-fluorobenzyloxy)benzyl]benzimidazole was obtained from 6-carboxy-2-ethyl-1-[4-(4-fluorobenzyloxy)benzyl]benzimidazole (0.171g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.137g), butanesulfonamide (0.116g) and diazabicycloundecene (0.129g). This was dissolved in ethyl acetate, and aqueous ammonia was added. Precipitated solids were separated through filtration, dried, and thus, 6-(1-Butanesulfonylcarbamoyl)-2-ethyl-1-[4-(4-fluorobenzyloxy)benzyl]benzimidazole Ammonium Salt (327) (0.140g) was obtained. [Physical Characteristics of the Compound (327)]  $^{1}$ H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.83 (3H, t), 1.25 (3H, t), 1.35 (2H, m), 1.61 (2H, m), 2.84 (2H, q), 3.27 (2H, m), 5.01 (2H, s), 5.42 (2H, s), 6.95 (2H, d, J = 7.8Hz), 7.02 (2H, d, J = 7.8Hz), 7.17 (2H, t), 7.44 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.1Hz), 8.12 (1H, s).

IR(Nujol): 1614cm<sup>-1</sup>. mp: 105 - 115°C.

< Example 266; Synthesis of 1-[4-(3,4-Dichlorobenzyloxy)benzyl]-6-ethoxycarbonyl-2-

ethylbenzimidazole (328) >

By using the method of Example 263, 1-[4-(3,4-dichlorobenzyloxy)benzyl]-6-ethoxycarbonyl-2-ethylbenzimidazole (328) (2.01g) was obtained from 4-propionylamino-3-amino-ethylbenzoate (1.81g) and 4-(3,4-dichlorobenzyloxy)benzyl bromide (3.18g).

7.4Hz), 1.57 – 1.63 (2H, m), 2.90 (2H, q, J = 7.5Hz), 3.46 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.42 (2H, s), 6.16 (1H, br s), 7.10 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.42 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.48 – 7.57 (5H, m), 7.87 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.91 (1H, s). IR(Nujol): 1621cm<sup>-1</sup>. mp: 170.5 – 173.0°C.

< Example 270; Synthesis of 1-(4-Biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(thiazole-2-ylcarbamoyl)benzimidazole (332) >

By using the method of Example 15, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(thiazole-2-ylcarbamoyl)benzimidazole (332) (0.179g) was obtained from 1-(4-biphenylmethyl)-6-chlorocarbonyl-2-ethylbenzimidazole hydrochloride (0.400g), 2-aminothiazole (0.318g) and triethylamine (0.215g).

[Physical Characteristics of the Compound (332)]

[Physical Characteristics of the Compound (333)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 1.48 (3H, t, J = 7.5Hz), 2.95 (2H, q, J = 7.5Hz), 5.41 (2H, s), 6.94 (1H, d, J = 3.6Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.26 (1H, d, J = 3.6Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.39 (2H, t, J = 7.3Hz), 7.47 – 7.51 (4H, m), 7.87 (2H, s), 8.03 (1H, s), 11.15 (1H, s).

IR(Nujol): 1652cm<sup>-1</sup>. mp: 225.2 – 227.7°C.

< Example 271; Synthesis of 1-(4-Biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(2-pyridylcarbamoyl)benzimidazole (333) >

By using the method of Example 98, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(2-pyridylcarbamoyl)benzimidazole (333) (0.116g) was obtained from 1-(4-biphenylmethyl)-6-carboxy-2-ethylbenzimidazole (0.300g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.272g), 2-aminopyridine (0.158g) and diazabicycloundecene (0.256g).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.47 (3H, t, J = 7.6Hz), 2.93 (2H, q, J = 7.4Hz), 5.45 (2H, s), 7.06 (1H, dd, J = 7.4 and 4.9Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.42 (2H, t, J = 7.6Hz), 7.50 – 7.55 (4H, m), 7.75 (1H, t, J = 7.9Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.98 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 6.2Hz), 8.38 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.62 (1H, s). IR(Nujol): 1661cm<sup>-1</sup>.

mp: 160.9 - 164.5°C.

< Example 272; Synthesis of 6-(n-Butylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (334) >

By using the method of Example 15, 6-(n-butylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (334) (0.156g) was obtained from 6-chlorocarbonyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-ethylbenzimidazole hydrochloride (0.300g), triethylamine (0.181g) and n-butylamine (0.196g).

< Example 226; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-6-(1-hexanesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (288) >

By using the method of Example 98, 1-(2-chlorobenzyl)-6-(1-hexanesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (288) (0.379g) was obtained from 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.300g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.323g), 1-hexanesulfonamide (0.335g) and diazabicycloundecene (0.303g).

[Physical Characteristics of the Compound (288)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.81 (3H, t, J = 7.0Hz), 1.18 – 1.28 (4H, m), 1.32 – 1.41 (2H. m), 1.63 – 1.71 (2H, m), 2.53 (3H, s), 3.50 (2H, t, J = 7.7Hz), 5.64 (2h, s), 6.51 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.25 (1H, dt, J = 1.2 and 7.8Hz), 7.36 (1H, dt, J = 1.4 and 7.7Hz), 7.58 (1H, dd, J = 1.0 and 8.0Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.84 (1H, dd, J = 1.6 and 8.5Hz), 8.15 (1H, d, J = 1.3Hz), 11.87 (1H, s).

IR(KBr): 1682cm<sup>-1</sup>.

mp: 141.2 - 143.5°C.

< Example 227; Synthesis of 6-t-Butoxycarbonylamino-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (289) >

By using the method of Example 18, 6-t-butoxycarbonylamino-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (289) (0.760g) was obtained from 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (1.01g), diphenylphosphorylazide (1ml), diisopropylethylamine (1ml), and t-butylalcohol (25ml).

[Physical Characteristics of the Compound (289)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.49 (9H, s), 2.47 (3H, s), 5.37 (2H, s), 6.41(IH, d, J = 7.5Hz), 6.55 (1H, br s), 6.93(1H, dd, J = 1.9 and 8.6Hz), 7.08 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.22 (1H, t), 7.44(1H, d, J = 8.0Hz), 7.62(2H, d, J = 8.6Hz).

< Example 228; Synthesis of 6-Amino-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (290) > By using the method of Example 22, 6-amino-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (290) (0.420g) was obtained from 6-t-butoxycarbonylamino-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.760g).

[Physical Characteristics of the Compound (290)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.37 (3H, s), 4.83 (2H, br s), 5.32 (2H, s), 6.33 (1H, d, J = 1.9Hz), 6.42 (1H, d, J = 7.7Hz), 6.46 (1H, dd, J = 1.9 and 8.5Hz), 7.19 - 7.24 (2H, m), 7.31 (1H, t), 7.53 (1H, d, J = 7.9Hz).

< Example 229; Synthesis of 6-(1-Butanesulfonylamino)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (291) >

By using the method of Example 20, 6-(1-butanesulfonylamino)-1-(2-chlorobenzyl)-

2-methylbenzimidazole (291) (0.230g) was obtained from 6-amino-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.300g), 1-butanesulfonyl chloride (0.216g), and triethylamine (0.130g).

[Physical Characteristics of the Compound (291)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.74 (3H, m), 1.23 (2H, m), 1.55 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.89 (2H, m), 5.47 (2H, s), 6.58 (IH, d, J = 7.4Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.10 (1H, s), 7.23 (1H, t), 7.33 (1H, t), 7.52 (2H, m), 9.55 (1H, s) IR(KBr): 1629cm<sup>-1</sup>. mp: 149.5-151.0°C.

< Production Example 46; Production of 2-[N-(2,4-Dichlorobenzyl)acetylamino]-3-nitromethylbenzoate >

By using the method of Production Example 14, 2-[N-(2,4-dichlorobenzyl)acetylamino]-3-nitro-methylbenzoate (0.250g) was obtained from 2-acetylamino-3-nitro-methylbenzoate (1.00g) and 2,4-dichlorobenzyl chloride (0.985g). [Physical Characteristics of Compound]  $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.99 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.85 (1H, d, J = 4.5Hz), 4.98 (1H, d, J = 4.5Hz), 7.17 - 7.22 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.9Hz), 7.98 (1H, d, J = 8.0Hz), 8.09 (1H, d, J = 7.9Hz).

< Example 230; Synthesis of 1-(2,4-Dichlorobenzyl)-7-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (292) >

By using the method of Example 24, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-7-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (292) (5.15g) was obtained from 2-[N-(2,4-dichlorobenzyl)acetylamino]-3-nitro-methylbenzoate (6.50g).

[Physical Characteristics of the Compound (292)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.53 (3H, s), 3.70 (3H, s), 5.72 (2H, s), 6.26 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.04 (1H, dd, J = 2.0 and 8.4Hz), 7.28 (1H, t, J = 7.9Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.75 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.93 (1H, d, J = 7.9Hz).

< Example 231; Synthesis of 7-Carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (293) >

By using the method of Example 53, 7-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (293) (1.76g) was obtained from 1-(2,4-dichlorobenzyl)-7-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (2.00g).

[Physical Characteristics of the Compound (293)]

'H-NMR(DMSO-d6, 6): 2.49 (3H, s), 5.81 (2H, s), 6.09 (IH, d, J = 8.4Hz), 7.21 - 7.28 (2H, m), 7.62 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.67 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.0Hz), 13.04 (1H, br  $^-$  s).

< Example 232; Synthesis of 7-(1-Butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (294) >

By using the method of Example 98, 7-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (294) (0.325g) was obtained from 7-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.463g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.448g), 1-butanesulfonamide (0.379g) and diazabicycloundecene (0.421g).

[Physical Characteristics of the Compound (294)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.84 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.33 (2H, m), 1.44 (2H, m), 2.53 (3H, s), 3.16 (2H, m), 5.64 (2H, s), 6.03 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.25 (1H, dd, J = 2.1 and 8.4Hz), 7.30 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.44 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.68 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.87 (1H, d, J = 7.8Hz), 12.18 (1H, br s).

IR(KBr): 1690 cm<sup>-1</sup>. mp: 98.5-102.0°C.

< Example 233; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-2-methyl-6-[1-[3-(trimethylsilyl)propane] sulfonylcarbamoyl]benzimidazole (295) >

By using the method of Example 149, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-[1-[3-(trimethylsilyl)propane]sulfonylcarbamoyl]benzimidazole (295) (0.604g) was obtained from 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.400g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.431g), 1-[3-(trimethylsilyl)propane]sulfonamide (0.520g), and diazabicycloundecene (0.404g).

[Physical Characteristics of the Compound (295)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): -0.06 (9H, s), 0.61 (2H, t, J = 8.6Hz), 1.66 - 1.73 (2H, m), 2.50 (3H, s), 3.51 (2H, t, J = 7.7Hz), 5.61 (2H, s), 6.46 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.57 (1H, dd, J = 7.9 and 0.9Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.81 (1H, dd, J = 1.5 and 8.5Hz), 8.12 (1H, d, J = 1.4Hz), 11.98 (1H, s). IR(KBr): 1688cm<sup>-1</sup>.

mp: 197.0 - 203.9°C.

< Example 234; Synthesis of 4-Ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (296) >

A mixture of 2-acetylamino-3nitromethylzenzoate (8.03g), reduced iron (18.8g), acetic acid (20ml), and ethanol (40ml) was refluxed by heating for 18 hours. After the solvent was concentrated, chloroform and 10% hydrochloric acid was added to the residuum and extraction was performed. After a saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution was added to the water layer to turn it basic, chloroform extraction was performed. The chloroform was removed under reduced pressure and thus, 4-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (296) (1.61g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (296)]

 $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.43 (3H, t), 2.66 (3H, s), 4.45 (2H, q), 7.24 – 7.28 (1H, m), 7.84 – 7.89 (2H, m), 10.26 (1H, br s).

< Example 235; Synthesis of 1-(2,4-Dichlorobenzyl)-4-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (297) >

A mixture of 4-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (1.61g), 2,4-dichlorobenzyl chloride (3.08g), potassium iodide (1.51g), potassium carbonate (1.05g) and N,N-dimethylformamide (4ml) was stirred for 16 hours at 80°C. Chloroform and water were added and extraction was performed. The chloroform layer was washed with water, dried, and concentrated. The residuum was purified using silica gel column chromatography (eluate: hexane/ethyl acetate = 2/8) and thus, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-4-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (297) (0.730g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (297)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.47 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.63 (3H, s), 4.52 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.39 (2H, s), 6.30 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.06 (1H, dd, J = 2.1 and 8.4Hz), 7.25 (1H, t, J = 7.9Hz), 7.32 (1H, dd, J = 1.0 and 7.9Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.93 (1H, dd, J = 1.0 and 7.7Hz).

< Example 236; Synthesis of 4-Carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (298) >

By using the method of Example 53, 4-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (298) (0.575g) was obtained from 1-(2,4-dichlorobenzyl)-4-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (0.730g).

[Physical Characteristics of the Compound (298)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.65 (3H, s), 5.67 (2H, s), 6.73 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.33 (1H, dd, J = 2.2 and 8.4Hz), 7.39 (1H, t, J = 7.9Hz), 7.74 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.2 7.7Hz), 7.85 (1H, d, J = 7.5Hz).

< Example 237; Synthesis of 4-(1-Butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (299) >

By using the method of Example 98, 4-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (299) (0.275g) was obtained from 4-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.350g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.339g), 1-butanesulfonamide (0.287g) and diazabicycloundecene (0.318g).

[Physical Characteristics of the Compound (299)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.86 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.42 (2H, m), 1.73 (2H, m), 2.61 (3H, s), 3.61 (2H, m), 5.65 (2H, s), 6.67 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.32 (1H, dd, J = 2.1 and 8.4Hz), 7.39 (1H, t, J = 7.9Hz), 7.73 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.91 (1H, d, J = 7.7Hz), 12.66 (1H, br s).

IR(KBr): 1699 cm<sup>-1</sup>.

mp: 180.7 – 183.6°C.

methylbenzimidazole (300) >

By using the method of Production Example 14, preliminarily purified 3-[N-(4benzyloxybenzyl)acetylamino]-4-nitroethylzenzoate was obtained from 3-acetylamino-4nitro-ethylbenzoate (2.00g) and 4-chlorobenzyl chloride (3.69g). Subsequently, by using the method of Example 24, preliminarily purified 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2methylbenzimidazole (300) (4.09g) was obtained.

< Example 239; Synthesis of 1-(4-Benzyloxybenzyl)-6-carboxy-2-methylbenzimidazole (301) >

By using the method of Example 53, 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-carboxy-2methylbenzimidazole (301) (1.13g) was obtained from 1-(4-benzyloxybenzyl)-6ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (4.09g). [Physical Characteristics of the Compound (301)] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 2.57 (3H, s), 5.05 (2H, s), 5.48 (2H, s), 6.97 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.28 - 7.43 (5H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.5Hz)7.5Hz), 8.07 (1H, s), 12.72 (1H, s).

< Example 240; Synthesis of 1-(4-Benzyloxybenzyl)-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2methylbenzimidazole (302) >

By using the method of Example 149, 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-(1butanesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (302) (0.206g) was obtained from 6carboxy-1-(2-benzyloxybenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.300g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.242g), 1-butanesulfonamide (0.204g), and diazabicycloundecene (0.227g). [Physical Characteristics of the Compound (302)] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6,  $\delta$ ): 0.87 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.38 – 1.43 (2H, m), 1.64 – 1.71 (2H, m), 2.54 (3H, s), 3.49 (2H, t, J = 6.8Hz), 5.05 (2H, s), 5.45 (2H, s), 6.98 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.31 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.37 (2H, t, J = 7.2 Hz), 7.41 (2H, d, J = 7.2 Hz)7.3Hz), 7.62 (1H, d, 8.5Hz), 7.79 (1H, dd, J-1.5 and 8.4Hz), 8.23 (1H, s), 11.93 (1H, s).  $IR(KBr) : 1684 \text{ cm}^{-1}$ . mp: 132.4 - 137.7°C.

< Example 241; Synthesis of 6-Ethoxycarbonyl-1-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2methylbenzimidazole (303) >

By using the method of Production Example 14, preliminarily purified 3-[N-[(2'cyanobiphenyl-4-yl)methyl]acetylamino]-4-nitroethylzenzoate (0.750g) was obtained from 3acetylamino-4-nitro-ethylbenzoate (1.00g) and 4'-bromomethyl-2-cyanobiphenyl (1.30g). Subsequently, by using the method of Example 24, 6-ethoxycarbonyl-1-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (303) (0.410g) was obtained. [Physical Characteristics of the Compound (303)]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.40 (3H, t), 2.63 (3H, s), 4.39 (2H, q), 5.46 (2H, s), 7.17 (2H, d),

7.40 - 7.66 (5H, m), 7.73 - 7.78 (2H, m), 8.00 (1H, dd, J = 1.5 and 8.5Hz), 8.05 (1H, d, J = 1.2Hz).

< Example 242; Synthesis of 6-Carboxy-1-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (304) >

By using the method of Example 53, 6-carboxy-1-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (304) (0.190g) was obtained from 6-ethoxycarbonyl-1-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (0.410g).

[Physical Characteristics of the Compound (304)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 2.59 (3H, s), 5.67 (2H, s), 7.24 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.53 – 7.64 (5H, m), 7.75 (1H, t, J = 7.7Hz), 7.80 (1H, d), 7.92 (1H, d, J = 7.7Hz), 8.12 (1H, s), 12.74 (1H, br s).

< Example 243; Synthesis of 6-(1-Butanesulfonylcarbamoyl-1-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (305) >

By using the method of Example 155, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl-1-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (305) (0.155g) was obtained from 6-carboxy-1-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (0.187g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.160g), 1-butanesulfonamide (0.135g) and diazabicycloundecene (0.150g) through purification using silica gel column chromatography (eluate: chloroform/methanol = 20/1).

[Physical Characteristics of the Compound (305)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, δ): 0.83 (3H, t, J = 7.4hz), 1.34 (2H, m), 1.60 (2H,m), 2.56 (3H, s), 3.27 (2H, m), 5.62 (2H, s), 7.23 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.53 – 7.57 (4H, m), 7.60 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.75 (1H, dt, J = 1.0 and 7.8Hz), 7.83 (1H, dd, J = 1.5 and 8.4Hz), 7.92 (1H. d), 8.13 (1H, s), 11.92 (1H, br s).

IR(KBr): 2223 cm<sup>-1</sup>.

mp: 115 - 118°C.

< Production Example 47; Production of 2-Fluoro-4'-methylbiphenyl >

1.6M-n-butyllithiumhexane solution (30ml) was added to tetrahydrofuran (30ml), the tetrahydrofuran was chilled to -78°C under a nitrogen environment beforehand. Subsequent to this addition, a tetrahydrofuran (30ml) solution of 4-bromotoluene (8.33g) was added. Then, the solution was stirred for one hour at -78°C. A tetrahydrofuran (30ml) solution of zinc chloride (6.64g), which had been heat-dissolved and dehydrated under reduced pressure, was added to the solution at -78°C and the solution was stirred for one hour at room temperature. This solution was added to a tetrahydrofuran (30ml) solution of 2-fluoroiodobenezen (7.22g) and tetrakis(triphenylphosphyne)palladium (0) (0.52g) at room temperature, and the solution was stirred for a day and a night. The reaction solution was diluted with ethyl acetate (300ml), 10% hydrochloric acid was added, and extraction was